

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

N°

424

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue, le jeudi 23 juin 1898, à 1 heure

Par FRANÇOIS GUILLOU

Né à la Chevrolière (Loire-Inférieure) le 24 avril 1871

Ancien interne des hôpitaux de Nantes

DE

LA GLYCOSURIE DANS LE CANCER PRIMITIF

DU PANCRÉAS

Président : M. HUTINEL, professeur.

*Juges } MM. CORNIL, professeur.
PEYROT et LETULIE, agrégés.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

HENRI JOUVE

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, rue Racine, 15

1898

424

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue, le jeudi 23 juin 1898, à 1 heure

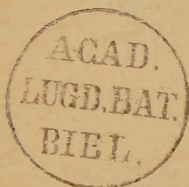
Par FRANÇOIS GUILLOU

Né à la Chevrolière (Loire-Inférieure) le 24 avril 1871
Ancien interne des hôpitaux de Nantes

DE

LA GLYCOSURIE DANS LE CANCER PRIMITIF

DU PANCRÉAS



Président : M. HUTINEL, professeur.

*Juges } MM. CORNIL, professeur.
PEYROT et LETULLE, agrégés.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les différentes parties de l'enseignement médical.

PARIS

HENRI JOUVE

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
15, RUE RACINE, 15

1898

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	Professeurs	M. BROUARDEL MM.
Anatomie		FARABEUF.
Physiologie		CH. RICHET.
Physique médicale.		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.		BOUCHARD.
Pathologie médicale.	}	HUTINEL.
		DEBOVE.
Pathologie chirurgicale.		LANNELONGUE.
Anatomie pathologique		CORNIL.
Histologie.		MATHIAS DUVAL
Opérations et appareils.		TERRIER.
Matière médicale et pharmacologie.		POUCHET.
Thérapeutique.		LANDOUZY
Hygiène.		PROUST.
Médecine légale.		BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		LABOULBENE
Pathologie expérimentale et comparée.		CHANTEMESSE.
Clinique médicale.	}	POTAIN.
		JACCOUD.
		HAYEM.
		DIEULAFOY.
		GRANCHER.
Maladie des enfants.		JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale		FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux.		TILLAX.
Clinique chirurgicale.	}	BERGER.
		DUPLAY.
		LE DENTU
Clinique des maladies des voies urinaires.		GUYON.
Clinique ophthalmologique.		PANAS.
Clinique d'accouchements.	}	N.
		PINARD.

Agrévés en exercice.

MM.			
ACHARD	GAUCHER	MARIE	SEBILLEAU
ALBARRAN	GILBERT	MÉNÉTRIER	THIERRY
ANDRE	GILLES DE LA	NELATON	THOINOT
BAR	TOURETTE	NETTER.	TUFFIER
BONNAIRE	GLEYS	POIRIER, chef des	VARNIER
BROCA	HARTMANN	travaux anatomi-	WALTHER
CHARRIN	HEIM	ques.	WEISS
CHASSEVANT	LEJARS	RETERER	WIDAL
ELBET	LETULLE	RICARD	WURTZ
	MARFAN	ROGER	

Secrétaire de la Faculté: M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MES SŒURS

A MON BEAU-FRÈRE

A MES AMIS

A MES PREMIERS MAÎTRES

MM. LES PROFESSEURS DU COLLÈGE
SAINT STANISLAS

A MONSIEUR LE D^r MIRALLIÉ
Médecin des hôpitaux

A MES MAÎTRES

MM. LES PROFESSEURS DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

ET

MM. LES MÉDECINS ET CHIRURGIENS DES
HOPITAUX DE NANTES

A MONSIEUR LE D^r DELBET
Agréé à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien des hôpitaux

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR HUTINEL

Médecin de l'hospice des Enfants assistés
Chevalier de la Légion d'honneur

DE

LA GLYCOSURIE

Dans le cancer primitif du pancréas

AVANT-PROPOS

Au moment où nous présentons à nos juges ce modeste travail comme notre thèse inaugurale, nous sommes heureux de pouvoir adresser tous nos remerciements à M. le D^r Mirallié qui nous a inspiré le sujet de ces études, et nous a si obligeamment aidé de ses conseils pendant le cours de notre travail.

Nous remercions aussi nos premiers maîtres de l'Ecole de Médecine de Nantes qui ont bien voulu nous aider dans nos études médicales. Que MM. Attimont, Heurtaux, Amédé Monnier, Urbain Monnier, Bertin et Vignard soient assurés de nos sentiments de profonde reconnaissance pour les excellentes leçons qu'il nous ont données lorsque nous avions l'honneur d'être leur interne.

Que M. le Professeur Hutinel, qui nous fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse, reçoive tous les sentiments de notre respectueuse gratitude.

INTRODUCTION

La question du diabète pancréatique, depuis le jour où l'attention des médecins a été attirée sur cette affection, a suscité de nombreux travaux. Les expérimentateurs se sont efforcés de pénétrer le mécanisme de cette glycosurie, en même temps que les cliniciens et les anatomopathologistes apportaient leur contingent de faits pour élucider le problème.

Aujourd'hui l'existence de la glycosurie par destruction totale du pancréas est admise par tous les auteurs. L'existence même du diabète pancréatique ne saurait plus être actuellement discutée. Mais le pourquoi de cette glycosurie nous échappe toujours.

Il est aujourd'hui de notion courante que les lésions destructives totales du pancréas entraînent à leur suite l'apparition du sucre dans les urines, en même temps que se développent les autres phénomènes capitaux du diabète. Et cependant, malgré l'existence indiscutée de cette grande loi pathogénique, les auteurs semblent vouloir mettre à part le cancer du pancréas qui, seul des lésions destructives de l'organe, ne s'accompagnerait jamais de glycosurie. Pourquoi cette exception ? Dans ces derniè-

res années, la glycosurie dans le cancer primitif du pancréas a suggéré plusieurs travaux. Les rassembler, les mettre en parallèle tel, est notre but. Nous nous efforcerons de discuter l'existence ou la non existence de cette variété de glycosurie et nous chercherons à en exposer le mécanisme.

HISTORIQUE

Notre intention n'est point de refaire ici l'histoire complet, clinique et expérimental, des rapports du diabète et des lésions du pancréas. Beaucoup d'auteurs l'ont fait avant nous et mieux que nous ne pouvions le faire (Thirolaix (1). Notre intention est beaucoup plus modeste et nous limiterons cet historique au sujet même de notre thèse, la glycosurie dans le cancer primitif du pancréas.

Bien que les relations entre le diabète et les lésions du pancréas aient été soupçonnées depuis longtemps (Conley, R. Bright, Cl. Bernard), ce n'est que dans ces dernières années que la question fut nettement posée et précisée. Aussi pendant toute cette première période ne trouve-t-on que des observations éparses. Marston (2) note la présence de la glycosurie chez un malade qui succombe par la suite à un cancer du pancréas; mais cette « glycosurie a été transitoire »; aussi Marston n'y attache-t-il aucune valeur dans la symptomatologie de la maladie et la con-

1. Thirolaix. Thèse de droit. Paris 1892.

2. Marston. *Amer. Journ. of the med. sciences*. Juil. 1854, t. II, p. 212.

sidère-t-il comme un phénomène intéressant sans doute, mais secondaire et contingent. Frerichs (1) publie dans son traité des maladies du foie une observation des plus intéressantes de glycosurie par cancer du pancréas : Nous aurons l'occasion d'y revenir. Servaës (2) fait connaître de son côté un fait de cancer du pancréas avec glycosurie. Mais toutes ces observations restent sans retentissement, et ces relations entre la présence du sucre dans l'urine et la lésion pancréatique sont à peine soupçonnées.

En 1877-79, avec Lancereaux, dont les idées sont développées dans la thèse de son élève Lapierre (3), la question fait un progrès considérable. M. Lancereaux établit l'existence de la glycosurie par lésions du pancréas et au diabète gros arthritique, constitutionnel, oppose le diabète maigre pancréatique. Déjà, dans sa thèse, Lapierre signale parmi les lésions trouvées à l'autopsie de diabétiques, le cancer du pancréas. Mais pour lui le néoplasme agit d'une façon mécanique par oblitération du canal de Wirsung, et atrophie et sclérose secondaires de la glande : « Toute tumeur qui ne siège pas à la tête du pancréas de façon à fermer le canal de Wirsung à sa terminaison, toute atrophie ou dégénérescence qui n'arrête pas totalement la sécrétion ne semblent pas pouvoir produire ces désordres (diabétiques). L'abolition absolue de la fonction pancréatique paraît être la condition *sine qua non* du diabète pancréatique.

1. Frerichs. *Maladies du foie*. Trad. Duménil à Pellagrot, p. 147.

2. Servaës *Berl. Klin. Woch.* 2 décembre 1878.

3. Lapierre. th. doct. Paris, 1879.

En 1888, MM. Bard et Pic (1), dans un remarquable travail, font une étude complète du cancer du pancréas. Ces auteurs n'ont jamais observé de glycosurie dans tous les cas qu'il leur a été donné d'étudier. Aussi ce symptôme n'appartiendrait-il pas au cancer du pancréas où « on ne l'a signalé que par suite des confusions si souvent faites entre toutes les maladies de cet organe ».

Pour tous les auteurs qui suivirent, le cancer serait l'affection du pancréas qui entraînerait le moins souvent la glycosurie, et cela s'expliquerait par l'intégrité constante de la moitié ou du tiers de la glande (Thirolaix) (2). De même, Caron (3) admet que la glycosurie n'appartient pas au cancer et ne constitue qu'une coïncidence.

Cependant des faits contraires à cette opinion exclusive sont bientôt publiés. Lachmann (4), chez un malade qui avait succombé au diabète sucré, trouva un cancer du pancréas, et ajoute que « beaucoup d'auteurs récents ont trouvé du sucre dans le cancer du pancréas ». M. le professeur Bouchard (5) relate un cas de diabète maigre où l'autopsie révéla un cancer de la tête du pancréas. Suckling (6) publie une observation identique bientôt suivie d'observations très démonstratives de M. Lancereaux (7)

1. Bard et Pic. Cancer primitif du pancréas. *Revue de Médecine*, 1888.

2. Thirolaix, *loc. cit.*, p. 112.

3. Caron, th. doct. Paris, 1889.

4. Lachmann, *Dissect. inaug.* Greifswald, 1889.

5. Bouchard, *Mal. par ralent. de la nutrition*, p. 172.

6. Suckling. *The Lancet*, janv. 1889, p. 127.

7. Lancereaux, Th. Thirolaix, p. 144.

et de Maraigne (1), Collier, (2), Flano Santi (3), Musmeci (4), Ackeren (5), Chouppin et Molle (6):

Aussi une évolution se manifeste dans les conception du syndrome clinique du cancer primitif du pancréas. Roux (7), dit expressément que le début du cancer du pancréas est variable ; parfois il se révèle par les phénomènes du diabète maigre si bien décrits par Lancereaux, tels que début brusque par polydipsie et polyphagie très accentuées ne se produisant d'abord que pendant le jour, mais ne tardant pas à apparaître également la nuit et entraînant alors par leur exagération des troubles digestifs plus ou moins sérieux. Le taux des urines atteint presque immédiatement 5 à 7 litres et le malade rend en moyenne 300 à 400 grammes de sucre et l'émaciation survient au bout de peu de temps et coïncide avec une faiblesse considérable ». Mais dans l'exposé clinique qui suit, Roux ne parle plus de la glycosurie.

Parisot (8), y insiste nettement. A la forme unique de Bard et Pic, il substitue quatre formes cliniques : la quatrième, est la forme de diabète maigre. La glycosurie apparaît avec d'autres phénomènes diabétiques tels que polyurie et polyphagie. Mais toujours ces phénomènes sont peu pro-

1. Macaigne, Th. Thiroloix, p. 147.

2. Collier, *Brit. Med. Journal*, 4 oct. 1890.

3. F. Santi, *Gaz. d. osped.*, 8 févr. 1891.

4. Musmeci, *Gaz. d. osped.*, 15 oct. 1890.

5. Ackeren, *Berlin, Klin. Woch.*, 1889, n° 14, p. 293.

6. Chouppin et Molle, *Loire Médicale*, 15 mars 1893. Obs. IV.

7. Roux. Th. doct. Paris, 1890-1891.

8. Parisot. Th. doct. Paris, 1891-1892.

noncés. Traduisent-ils un diabète maigre ? pancréatique, tel que l'a décrit M. Lancereaux ? Non. Il y a apparente similitude de symptômes et non identité. On ne trouve pas en effet le début brusque, dramatique, du diabète pancréatique, le taux si élevé de la glycosurie et de la polyurie, la polyphagie énorme. Il n'y a pas de passage brusque de l'état de santé dans le marasme diabétique. Enfin, fait capital, la glycosurie disparaît dans les derniers moments alors que l'effondrement, la lésion de la glande est à son apogée ».

Lucron (1) modifie en l'accentuant cette conception. Il reconnaît « comme appartenant aux *formes typiques* ces cas où le cancer s'est traduit à l'extérieur par des symptômes douloureux, par des troubles de la digestion pancréatique, par des troubles de la nutrition, par les signes du diabète maigre. Appartiendront au contraire aux *formes frustes*, ces cas où par suite d'une tolérance inexpliquée de l'organe, le cancer s'est révélé seulement par un ictère chronique, de l'ascite, un anévrysme de l'aorte. » En d'autres termes la forme de diabète maigre constitue une des formes typiques de la maladie, tandis que la forme ictérique de Bard et Pic rentrerait dans les formes atypiques.

Reprenant les travaux des auteurs précédents, Mirallié (2) s'efforce de ramener à un type unique la symptomatologie du cancer du pancréas. Pour lui les signes

1. Lucron. *Th. doct.* Paris 1893.

2. Mirallié. *Cancer primitif du pancréas Gaz. des Hôp.* 20 août 1893.

pancréatiques vrais doivent servir de base à la description clinique et à la conception évolutive de la maladie ; les signes d'emprunt, d'extériorisation reculent au second plan. Mirallié s'attache surtout à l'étude de la glycosurie. Il relève le fait déjà bien signalé par Parisot de la disparition du sucre avant la terminaison fatale et en fait en quelque sorte le pivot de sa théorie. Il montre que l'absence de sucre est plus apparente que réelle. Dans tous les faits où l'analyse des urines a été faite systématiquement pendant toute l'évolution de la maladie, et où l'on a pu observer les malades dès le début même de leur affection, toujours dans tous ces cas de glycosurie est apparue pendant une première période pour disparaître à une seconde période terminale. Dans tous les faits où la glycosurie manquait sauf un (cas de Kapeler) l'examen des urines avait été faite à une période trop rapprochée de la terminaison fatale, à une époque inférieure en durée à la période non glycosurique observée dans certains cas. Aussi Mirallié propose-t-il de distinguer dans la maladie deux périodes : « Une première période, période glycosurique, avec phénomènes de diabète maigre et stéarrhée, état général encore peu atteint, début de l'ictère, foie un peu volumineux et dépassant les fausses côtes, dilatation de la vésicule biliaire et douleurs.

L'ictère et la douleur peuvent apparaître plus ou moins rapidement suivant un ordre indéterminé. Ce qui domine à cette période ce sont les phénomènes pancréatiques accompagnés de douleur ou d'ictère suivant le sens où se développe la tumeur.

Après cette période plus ou moins longue arrive alors la deuxième période, terminale, non glycosurique, caractérisée par la disparition du sucre et des phénomènes diabétiques, l'accroissement continu de l'ictère, l'atrophie du foie et la dilatation énorme de la vésicule biliaire et la cachexie rapide très prononcée. Cette dernière période est, en somme, la reproduction à peu près exacte de la description de MM. Bard et Pic. En résumé, nous croyons que MM. Bard et Pic n'ont décrit que la seconde période, terminale, non glycosurique de la maladie, laquelle serait précédée pendant une période plus ou moins longue d'une première période glycosurique à forme de diabète maigre. Il n'y aurait qu'une seule forme clinique à deux périodes (glycosurique et non glycosurique) avec phénomènes de compression variables suivant le sens où se dirige surtout la tumeur, variables par suite dans leur ordre d'apparition, leur intimité et leur prédominance apparente dans l'aspect extérieur de la maladie ».

Nous avons insisté sur ce travail parce qu'il marque une étape dans l'étude historique de la question.

Mais nous ferons remarquer immédiatement que ce travail, basé en partie sur une observation inédite que nous publions plus loin, est purement clinique. L'auteur s'est borné à étudier les faits qu'il a pu recueillir, à les rapprocher les uns des autres et à en mettre en reliefs les traits communs.

Il n'a cherché nullement à expliquer les phénomènes observés, à en donner la pathogénie.

A peine émise cette conception de Mirallié est immé-

diatement attaquée. Perdu (1), dans une thèse fort intéressante, ne croit pas à cette succession de deux périodes dans tous les cas. Outre que la glycosurie peut manquer pendant des mois (observations de Teissier, Kappeler déjà discutées par Mirallié), « la grande majorité des malades atteints de cancer du pancréas entrent à l'hôpital, parce qu'ils ont perdu l'appétit et maigrissent. Un interrogatoire soigneux n'indique nullement que les malades aient passé par une période de diabète maigre. » Plus bas il ajoute : « Enfin, même en admettant une première période identique dans tous les cas, dans la seconde, alors que les symptômes s'accusent, la maladie évolue suivant plusieurs formes et les phénomènes observés à cette période individualisent plusieurs types cliniques. » La troisième forme de Perdu sera celle du diabète maigre avec glycosurie. Dans la description de cette variété, l'auteur se borne à rappeler la description de Parisot, sans apporter aucun fait nouveau de cette forme.

A MM. Courmont et Bret revient le mérite (2) d'avoir abordé le problème pathogénique. A la conception clinique de Mirallié, qu'ils acceptent, ces auteurs ajoutent une période intermédiaire, entre les phases glycosurique et non glycosurique. Cette phase intermédiaire est caractérisée par le balancement entre la glycosurie et l'ictère, la glycosurie disparaissant un jour pour réapparaître quelques jours après. Cette période de balancement devient le point de départ de la théorie pathogénique de

1. Perdu. Th. Lyon 1893-94.

2. Courmont et Bret, 30 juin 1894.

MM. Bret et Courmont, théorie sur laquelle nous reviendrons.

Depuis Courmont et Bret, d'autres auteurs ont constaté la présence du sucre au cours du cancer du pancréas.

Fleiner publie aussi un cas de cancer du pancréas avec sclérose s'étendant à la totalité de la glande. La quantité de sucre atteint 82 gr. par 24 heures.

Depuis cette époque, d'autres observateurs ont de leur côté observé la glycosurie au cours du cancer du pancréas : Aussi son existence ne saurait-elle être mise en doute. Son mode pathogénique seul reste en discussion. Devons-nous avec Mirallié, Courmont et Bret la regarder comme un symptôme du cancer pancréatique ? Contre cette opinion M. Bard (1) s'est élevé. Pour lui la glycosurie ne relève pas du carcinome pancréatique, mais bien de la sclérose concomitante de l'organe. Revenant ainsi à sa première opinion, l'auteur regarde la glycosurie comme dépendant d'une lésion secondaire, et par suite comme un symptôme contingent, surajouté. Nous reviendrons plus loin sur cette théorie.

Dans un travail postérieur, M. Charrin (2) admet l'existence de la glycosurie dans le cancer pancréatique et l'attribue à la lésion même de la cellule du pancréas : « A la suite du pancréas par une tumeur, un carcinome, une hémorrhagie on peut voir s'établir la glycosurie ou mieux le véritable diabète. Chez le chien, je l'ai prouvé,

1. Bard, Congrès de l'association pour l'avancement des Sciences, Tunis 1896. *Bull. Med.* 1896, p. 342. *Bull. Klin. Woch.*, 1894.

2. Charrin : *Leçons de pathogénie appliquée. Clinique médicale*, (Hôtel-Dieu). 1895-96, p. 30 et 31.

après ces destructions, c'est bien le vrai diabète qu'on observe avec l'amaigrissement, l'azoturie, la polyurie, la tendance aux infections... On peut aussi, comme je l'ai tenté avec P.Carnot, essayer de détruire cet organe abdominal en inoculant de grosses quantités de cultures microbiennes dans le canal de Wirsung... Dans ces cas le germe est chose secondaire ; il n'a pas plus d'importance que le liquide coagulant ou le bistouri de l'expérimentateur. Le côté intéressant de ces faits c'est que naturellement, surtout quand se ralentit l'écoulement par ce canal de Wirsung, à la suite des calculs, des tumeurs, des détériorations variées, des parasites peuvent s'introduire dans ce viscère ; c'est le tissu, le terrain local, la glande qui sont là l'élément prédominant ; inoculez ces agents bactériens dans le muscle, vous n'obtiendrez aucun résultat ». De cette page il résulte que pour M. Charrin les tumeurs du pancréas produisent la glycosurie par le fait même de la lésion cellulaire pancréatique ; et, contrairement à l'opinion de Parisot cette lésion pancréatique néoplasique produit un véritable diabète, et non une simple glycosurie.

Bard et Pic qui, dans leur premier travail en 1888 avaient nié l'existence de la glycosurie dans le cancer du pancréas reviennent sur leur première idée et admettent l'existence de la glycosurie au cours du cancer primitif du pancréas. A vrai dire, elle est rare, 13 fois sur 113 cas ou tout au moins sur 50 cas. Conclure de ces faits que la glycosurie existe dans 25 pour 100 des cas, nous semble prématuré. Mais, au reste, ce pourcentage n'a pas grande valeur. Il est plus important de rechercher quelles sont

les conditions de son apparition et de déterminer dans chaque cas particulier à quelle sorte de glycosurie on a eu affaire.

Dans une communication au Congrès de l'Association française pour l'avancement des sciences tenu à Tunis, 1896, Bard (1), a fait remarquer que depuis la publication de son travail avec Pic en 1898, il avait observé des cas assez nombreux de cancers pancréatiques et que dans deux d'entr'eux seulement la glycosurie existait. Dans les deux cas, il y avait de la cirrhose du foie et du pancréas, d'où il concluait que la sclérose du pancréas, secondaire mais contingente, était à son tour la cause de la glycosurie.

D'après Bard et Pic, c'est à tort que l'on a confondu dans une seule et unique classe tous les cas dans lesquels l'analyse avait révélé la présence du sucre dans l'urine.

En réalité, il faut agir, comme on a coutume de le faire en toute autre circonstance, et distinguer soigneusement les faits de véritable diabète de ceux où il n'y a eu que de la glycosurie sans autres manifestations cliniques.

Bard et Pic divisent les cas de cancer pancréatique avec glycosurie en deux grands groupes, suivant qu'il n'a existé qu'une simple glycosurie, ou, qu'au contraire, les symptômes cliniques du diabète ont accompagné cette glycosurie.

Ils distinguent donc deux classes de faits :

A. — *Première classe de faits.* — Cas de cancer du

1. Bard. *Bulletin médical*, 1896, p. 342.

pancréas dans lesquels on a observé une glycosurie simple.

A l'appui de cette première classe de faits, Bard et Pic citent deux observations.

Nous nous contenterons de les citer ici; nous les reproduisons tout au long à la fin de notre travail.

Dans ces deux cas il s'agit de cancer primitif avec glycosurie. La glycosurie dans les deux cas apparaît au début pour disparaître ensuite au moment où la cachexie s'accroît.

De ces observations Bard et Pic concluent :

L'examen histologique montre que la tumeur primitive est constituée par des cellules épithéliales pancréatiques du type glandulaire ce qui concorde avec la marche rapide de l'affection, et vient à l'appui de ce que nous disions à ce sujet en 1888; la tumeur secondaire reproduit les caractères histologiques de l'espèce cellulaire du néoplasme primitif, conformément à la loi posée par l'un de nous dans son étude *Sur l'anatomie générale des tumeurs* (1).

Enfin le microscope démontre la réalité de ce qui avait été présumé pendant la vie à savoir : l'existence d'une sclérose du foie et d'une sclérose parallèle du pancréas, toutes deux scléroses par obstruction, l'une par suite de l'obstruction du canal cholédique, l'autre par suite de l'obstruction du canal de Wirsung.

De leurs observations personnelles Bard et Pic rapportent 7 des 13 observations recueillies par Mirallié. Ce

1. Bard. *Anatomie pathologique générale des tumeurs, leur nature et leur classification physiologique.*

sont celles de Marston, Dutil, Suckling, Musmeci, F. Santi, Parisot, Choupin et Molle.

B. — *Seconde classe de faits.* — Cas de cancers du pancréas dans lesquels on a observé un diabète vrai.

Bard et Pic discutent les opinions émises par les auteurs qu'ils ont précédés et qui sont renfermées dans les deux propositions suivantes :

1° Le diabète dès son apparition était fonction d'un cancer pancréatique encore latent.

2° Que ce cancer une fois développé faisait disparaître le diabète.

La première donnée est en rapport avec l'opinion classique actuelle sur le rôle du pancréas dans la genèse du diabète.

On voit en effet depuis les recherches cliniques de Lanceraux, depuis les expériences de von Méring Minkowski, de Lapierre, de Hédon, de Lannois et Lemaître, de Thiroloix, etc... que les lésions du pancréas peuvent produire le diabète.

En ce qui concerne la seconde proposition, à savoir que le cancer pancréatique, une fois développé, serait susceptible de faire disparaître le diabète préexistant, elle ne s'appuie que sur un fort petit nombre d'observations ; puisqu'à ce point de vue seules les observations de Frérichs, de Courmont, et Bret sont probantes.

Pour les expliquer, Mirallié, nous l'avons dit, invoquait la destruction ultime de parenchyme glandulaire ; Courmont Bret pensaient que le cancer en entraînant de l'ictère par rétention entravait le fonctionnement de la glande hépatique, organe producteur du sucre.

Bard et Pic cherchent l'explication de ce mode d'action dans des données toutes différentes. Il est admissible qu'un cancer pancréatique en se développant exagère la production du ferment glycolytique, et amène par suite la diminution ou la disparition d'un diabète préexistant.

Bard et Pic tirent de leur travail les conclusions suivantes :

A cette catégorie appartiennent 4 observations citées par M. Mirallié. R. Bright, en 1834, publie l'observation d'un homme de 49 ans, qui à dater de mars 1827 présentait des symptômes de diabète, soif et polyurie notamment.

M. le professeur Bouchard a en 1882 dans son traité des maladies par ralentissement de la nutrition, cité le cas d'un homme atteint de diarrhée chronique et chez lequel un examen attentif de la région ombilicale ne lui permit de rien découvrir.

En 1890, M. Collier publie l'observation d'un homme de 48 ans, venu pour le consulter le 4 octobre 1886 ; depuis plusieurs années, il souffrait de dyspepsie, avait maigri rapidement, était devenu faible, l'urine contenait du sucre. Baromaki en 1891 relate l'observation d'un homme traité pendant 8 mois comme diabétique. A l'autopsie, on constate un vaste néoplasme occupant la face postérieure du pancréas.

Thirolloix a publié l'observation d'une femme de 60 ans dont les urines contenaient du sucre.

Tout d'abord Bard et Pic font remarquer que ces documents sont peu nombreux, en effet, ce n'est que 13 fois sur 113 que Mirallié a pu constater que la glycosurie avait été notée.

Depuis la publication de Mirallié, Bard et Pic ont réunis, 33 nouvelles observations de cancer pancréatique.

Si l'on y ajoute l'observation de Fotthergile, celle de Courmont et Bret et les deux leurs ; cela fait un total de 37 cas. Sur ce nombre, la glycosurie n'a été signalée expressément que dans les 4 observations auxquelles Bard et Pic viennent de faire allusion.

I. — La glycosurie au cours du cancer primitif du pancréas s'observe dans deux séries de faits bien différentes.

Tantôt, il s'agit d'une glycosurie abondante accompagnée de syndrômes diabétiques, tantôt il s'agit d'une glycosurie légère, variable à l'état de phénomène diabétique isolé.

II. — La diabète vrai est indépendant du cancer pancréatique, mais il peut y prédisposer en quelque mesure, et par contre le développement du cancer peut atténuer ou faire disparaître les phénomènes diabétiques.

III. — La glycosurie légère relève de la sclérose ascendante du pancréas, qui est le fait de l'obstruction du canal de Wirsung par le cancer, elle ne s'observe d'ailleurs que dans un petit nombre de cas.

IV. — La sclérose secondaire du pancréas marche de pair avec la sclérose similaire du foie. Ce parallélisme peut être utilisé en clinique pour le diagnostic du cancer primitif du pancréas.

Au travail de Bard et Pic, on peut joindre la communication récente de Lancereaux (1). Lancereaux revient sur la question du diabète pancréatique et publie un certain nombre de faits remarquables par leur identité par-

1. Lancereaux.

faite, tant au point de vue symptomatique qu'anatomique et évolutif. Dans ces cas le diabète est lié à un simple arrêt de développement du pancréas sans lésion aucune.

Sendler publie deux observations de cancer du pancréas. Dans les deux cas, les urines ne renferment pas de sucre, mais la cachexie est très avancée. L'affection remonte à plus d'un mois.

Le malade de Carnot entre aussi à l'hôpital plusieurs mois après le début du cancer, et les urines ne contiennent ni albumine, ni sucre.

Telles sont les diverses opinions émises par les auteurs. On voit que, si la discussion porte encore sur la pathogénie de la glycosurie dans le cancer du pancréas, le fait même de la présence du sucre dans les urines de malades atteints de néoplasme pancréatique est aujourd'hui admis par les auteurs.

ETUDE CLINIQUE

L'existence de la glycosurie dans le cancer primitif du pancréas, qu'on le considère comme phénomène essentiel mais passager de la maladie (Mirallié, Courmont et Bret) ou comme un phénomène associé (Bard), ne saurait désormais être discutée en tant que fait clinique possible. C'est à l'étude du symptôme glycosurie que nous allons consacrer ce chapitre.

La quantité de sucre émise dans les vingt-quatre heures est appréciée très diversement par les auteurs. Pour Parisot il s'agit d'une glycosurie peu abondante. Bard (1) admet aussi que le malade ne rend que quelques grammes de sucre par litre. Cette glycosurie par cancer serait donc tout à fait différente de la glycosurie abondante, énorme, que l'on observe dans les cas de diabète pancréatique proprement dit, quantité qui est une des caractéristiques de cette variété de diabète.

Cependant si nous étudions à ce point de vue les observations, nous voyons que la glycosurie est souvent assez accentuée. Le malade de Frerichs présente « du sucre

1. Bard. *Bulletin Médical*, 1896 p. 342.

en grande quantité. Du 26 au 31 mars la quantité d'urine varie entre 5.000 et 4.500 centimètres cubes. Du premier au trois avril, elle varie entre 3.800 et 2.800 centimètres cubes. La quantité de sucre pour 100 varie dans le même temps de 1 à 3,8 (appareil de Soleil) ». Une malade de Parisot (obs. I) rendait 280 à 350 grammes de sucre par jour pour 3 à 5 litres d'urine (1). A la première période de son affection, le malade de MM. Courmont et Bret rend 26 grammes de sucre par litre, avec 2 à 3 litres d'urine par jour. Macaigne constate à plusieurs reprises l'existence d'une glycosurie notable (35 à 50 grammes de sucre par litre, avec 5 à 6 litres d'urine). Collier dit avoir trouvé une quantité considérable de sucre. Mirallié trouve chez son malade 58 grammes de sucre par jour.

Chez le malade de Fleiner les urines contiennent en 24 heures 82 grammes de sucre.

Fothergill (2) dans un cas dit « que l'urine contient du sucre en abondance ; » et plus bas il y revient de nouveau « la glycosurie était ici un phénomène prédominant. »

En somme, dans la plupart des cas, la quantité de sucre contenue par jour dans l'urine semble varier entre 50 et 100 grammes ; mais elle peut dépasser ces chiffres et atteindre 200 et 350 grammes. Il ne s'agit donc pas d'un diabète léger, et la glycosurie, sans atteindre les chiffres extrêmes qu'elle présente dans certains faits de diabète

1. Cette malade est la même que celle de Thiroloix obs. IV p. 144 : utilisée par Mirallié sous le nom du chef de service, M. Lancereaux.

2. *British med. Journ.* 30 mai 1896, p. 1323.

pancréatique, atteint cependant un degré assez élevé.

Cette glycosurie peut ou non s'accompagner des autres signes classiques du diabète : polydypsie, polyphagie, polyurie. Dans certains cas le malade conserve son appétit exagéré jusqu'à la période terminale. Caron insiste sur l'appétit et la soif vive présentés par un de ses malades, de même Frerichs.

Le malade de Mirallié ne pouvait satisfaire sa faim avec les quatre portions alimentaires qu'on lui accordait.

D'autres fois l'appétit n'est pas exagéré ; mais il reste satisfaisant. C'est là un fait noté par Dreyfus (1) ; Litten, dont le malade conserve l'appétit jusqu'aujourde la mort (3). La malade de Fothergill ne présentait pas traces de troubles digestifs. De même une des malades de Vernay (4). Enfin l'appétit après s'être conservé satisfaisant pendant un certain temps peut disparaître à la dernière semaine de la maladie (Kernig) (5).

En somme, si dans beaucoup de cas de cancers du pancréas on trouve signalés l'anorexie et les troubles digestifs, assez souvent aussi l'appétit persiste normal ou augmenté pendant tout une partie de la maladie. Rappelons aussi ce fait intéressant observé par Mondière : Un de ses malades avait conservé son appétit, mais vomissait tous les aliments aussitôt leur ingestion sauf le lait (6).

1. Dreyfus *Soc. Anat.* 1876, p. 187,

2. Litten, *Charité Annalen* 1880, p. 381.

3. Vernay.

4. Kernig, *Péterb. Med. Woch.*, n° 4, 1882.

5. Mondière, *Arch. gén. Méd.*, 1836, 2^e série, t. XI.

Cette persistance des fonctions digestives est d'autant plus remarquable que le malade présente le plus souvent un ictère d'abord léger, mais progressif et qui va en s'accroissant. Il faut noter d'ailleurs que souvent le début même de cet ictère passe inaperçu du malade et que son entourage s'en aperçoit tout d'abord.

Assez souvent la quantité d'urine rendue dépasse la normale au moins à la première période de la maladie. Tous les auteurs qui ont admis la variété glycosurique du cancer du pancréas signalent la polyurie.

La pollakiurie est plus rarement indiquée (Ramon et Cochez (1), Collier).

La polydipsie a été assez rarement notée. (Caron, Vernay (cas de Tripier), Moutard Martin (2)).

Mais, et c'est là un fait sur lequel a insisté justement Parisot, les phénomènes diabétiques qui se montrent dans le cours du cancer du pancréas présentent un mode de début tout différent de ce qui se passe dans le cas de diabète pancréatique proprement dit. Ici le début est brusque, soudain.

Le malade peut préciser le jour, l'heure à laquelle est apparue une soif intense, avec sensation de faim exagérée. Dans le cancer du pancréas il en est tout autrement. La polydipsie apparaît insidieusement, peu à peu, augmente progressivement. Ce malade a bon appétit et il en est fier ; malgré cette faim croissante et dont il se rend à peine compte, il maigrit et s'émacie. Ce n'est pas lui qui

1. Ramon et Cochez. *Rev. de Méd.* 1887.

2. Moutard Martin, *Bull. Soc. Anat.* 1887, p. 342.

est frappé de cette augmentation de l'alimentation, mais son entourage ; « ce qu'il prend ne lui profite pas », et c'est seulement alors que la polydipsie et la polyphagie ont acquis un degré très accentué, au point de devenir une gêne permanente pour le malade, que celui-ci s'en aperçoit et s'en inquiète.

Au début la glycosurie suit la même marche que les autres symptômes diabétiques. Elle augmente progressivement, pour atteindre peu à peu son apogée. Cependant il est rare que l'on puisse observer le malade dès le début ; les phénomènes initiaux de la maladie passent d'ordinaire inaperçus et ce n'est que quand l'affection a atteint un certain degré que le médecin est consulté et constate déjà alors un chiffre assez fort de glycosurie.

Si l'on s'en rapporte à l'observation de Frerichs la quantité de sucre rendue par les urines pourrait varier suivant les diverses heures de la journée. Deux fois Frerichs a dosé à part le sucre de l'urine de la nuit et le sucre de l'urine du jour. Aux deux examens les résultats ont été concordants : « Du 29 au 30 mars le malade émet 4700 grammes d'urine contenant 2,88 0/0 de sucre dans l'urine de la nuit et 1,08 0/0 dans l'urine du jour. Du 30 au 31 mars la quantité d'urine rendue est de 4.500 centimètres cubes ; l'urine du jour contient 2,65 0/0 de sucre, et celle de la nuit 1 0/0 ». Il semble donc résulter de ces chiffres que l'urine de la nuit serait plus riche en sucre que celle de la journée. Il n'y a rien là d'ailleurs qui doive nous étonner, et l'on sait que dans les cas de diabète ordinaire l'urine du matin est le plus souvent plus riche en sucre.

L'influence de l'alimentation sur le taux de la glycosurie est très nettement indiquée dans certaines observations. Parisot, Dutil (1) ont pu chez leurs malades provoquer la glycosurie alimentaire, alors qu'il n'y avait pas de glycosurie proprement dite. Mais la glycosurie elle même varie avec le genre d'alimentation. Déjà Marston avait remarqué « que la glycosurie était plus marquée quand le malade usait de matières amylacées qui sont facilement décomposables en matières sucrées ». Cette remarque a été confirmée d'une façon démonstrative par l'expérimentation. Un chien à qui Minkowsky (2) avait enlevé les 9/10 du pancréas n'avait pas de sucre dans l'urine tant qu'on le nourrissait de viande et de lait; au contraire avec une alimentation riche en hydrate de carbone, le sucre apparaissait en grande abondance. Les recherches bien connues de Hédon ont aussi contribué à bien faire connaître cette influence de l'alimentation.

Quelle est la fréquence de la glycosurie dans le cancer du pancréas? Il est difficile de se prononcer d'une façon absolue. Dans beaucoup de cas le sucre n'a pas été recherché. Si l'on s'en tient aux chiffres bruts, Mirallié d'après sa statistique l'a rencontrée 13 fois sur 50 cas. Dans des observations plus récemment publiées, et dont nous donnerons plus loin le résumé, la glycosurie a été de nouveau signalée.

Dans leur dernier travail, Bard et Pic présentent une statistique plus complète mais qu'il nous est impossible

1. Dutil. *Gaz. Méd. de Paris*, 1888 p. 447.

2. Minkowsky. *Berlin. Klin. Woch.*, 1890 p. 169. (en note).

d'accepter sans discussion. Réunissant les faits nouveaux à ceux de Mirallié, ils en concluent que la glycosurie n'a été observée que 17 fois sur 150 cas. Cette statistique n'a pour elle que l'apparence de la réalité ; en réalité la fréquence de la glycosurie est beaucoup plus grande.

Bard et Pic disent en effet que dans le travail de Mirallié la glycosurie a été trouvée 17 fois sur 113 cas. Or ce n'est pas exact.

Mirallié fait remarquer que la glycosurie n'a été recherchée que dans 50 cas.

Dans les 63 cas restant, l'examen des urines n'ayant pas été fait, il est impossible de dire, s'il y avait ou non glycosurie.

De même pour les 37 observations que Bard et Pic ont recueillies, 4 fois seulement la glycosurie a été trouvée. Mais ils ajoutent :

« Sur les 33 cas négatifs que nous avons étudiés à ce point de vue, il n'en existe que 8 dans lesquels l'existence du sucre ait été expressément signalée. Il y en a 22 dans lesquels on n'a fait aucune mention de la recherche du glucose ; enfin il en est 3 (Badorn, Golgoñni, Thienot) sur lesquels nous n'avons aucun renseignement). Ces 37 faits se réduisent donc en réalité à 12 : 4 où l'on a trouvé du sucre et 8 où on n'en a pas trouvé : Les cas où le sucre n'a pas été recherché ne peuvent rentrer dans la statistique. En d'autres termes et d'après les observations mêmes de Bard et Pic, 62 observations doivent être utilisées pour la statistique, et sur ce chiffre on a trouvé 17 fois la glycosurie.

Depuis le travail de Bard et Pic dix cas nouveaux de can-

cer du pancréas ont été publiés ; dans un cas le sucre n'a pas été recherché.

Dans 3 cas sur 9 la glycosurie a été constatée.

Si nous ajoutons ces 9 cas aux 62 cas de Mirallié, de Bard et Pic nous avons la statistique générale 17 fois glycosurie sur 62 cas où on l'a recherchée.

3. —	9	—
20. —	71	—

Donc 20 fois sur 71 cas la glycosurie a été constatée.

Mais ces statistiques brutes ne signifient rien et ne valent que ce que valent des statistiques. Plus intéressante est de savoir l'importance et la valeur de la glycosurie dans le cancer du pancréas. Est-ce un symptôme contingent accessoire ? est-ce un symptôme capital de la maladie.

Pour résoudre ce problème si important et si intéressant il est nécessaire de le scinder en deux parties. Occupons-nous d'abord, sans préjuger en rien de la valeur, du syndrome « glycosurie » ; étudions d'après les observations où on l'a rencontré l'époque où il apparaît, et comment il se comporte suivant l'évolution de la maladie.

Ce côté de la question a été envisagé pour la première fois par Mirallié qui en a fait la base de sa conception clinique. Nous ne pouvons mieux faire que de reproduire ici toute sa discussion : « Si on examine avec soin les cas où la glycosurie se trouve signalée, on est frappé de ce fait que c'est dans ces cas que la maladie a eu la plus longue évolution, une année et plus : c'est dans les cas où les malades ont été suivis pendant longtemps et dès le

début des accidents que la glycosurie est signalée. De plus la glycosurie présente une marche assez spéciale sur laquelle on a encore peu insisté. Parisot seul la signale à deux reprises dans sa thèse : page 6 : « Enfin, fait capital, la glycosurie disparaît dans les derniers moments alors que l'effondrement, la lésion de la glande est à son apogée » ; et plus bas : « Dans la forme de diabète maigre, la glycosurie d'ailleurs peu abondante disparaît avant la terminaison fatale. » C'est là il nous semble, un fait qui domine toute l'histoire de la maladie et sur lequel nous désirons attirer l'attention.

Cinq de nos observations (sur 13 cas où la glycosurie existait), et où l'analyse de l'urine a été faite fréquemment, montrent que la glycosurie, après avoir persisté un certain temps, finit par disparaître complètement de l'urine. Marston constate la présence du sucre et ajoute : « ce symptôme était transitoire ; il a complètement cessé longtemps avant la mort ». Frerichs trouve cent grammes de sucre par jour chez son malade pendant les quinze premiers jours, puis le sucre diminue progressivement et disparaît complètement dans les trois jours qui précèdent la mort. Collier insiste sur ce fait qu'après avoir trouvé une quantité considérable de sucre dans les urines, celui-ci disparaît au bout de six semaines pour ne plus reparaître. Dans le cas de Macaigne pendant les sept premiers mois l'urine de la malade renferme du sucre, alors que, pendant les onze mois qui suivent avant d'arriver à la mort, il est impossible d'en trouver trace. Chez notre malade, au moment de l'entrée au service, en février, nous trouvons 58 grammes de sucre par jour, en juin le

sucres disparaît définitivement et la mort arrive au milieu d'août. Ces cinq faits, malgré leur petit nombre, nous semblent gros de conséquences. Ils montrent que la glycosurie n'existe pas pendant toute la durée de la maladie, et, qu'après sa disparition, le malade continue à vivre pendant un temps assez long, deux mois et demi dans notre cas, onze mois dans le cas de Macaigne. Très certainement si ces deux malades avaient été examinés dans ces dernières périodes, on aurait signalé l'absence de sucres, et rien ne pourrait faire soupçonner qu'il avait existé dans les mois précédents. Donc le moment précis de la maladie où a été faite la recherche du sucre, et surtout le temps qui s'est écoulé jusqu'à la mort ont donc dans l'espèce une grande importance. Or, dans les observations où les auteurs signalent l'absence du sucre nous voyons que l'examen des urines a toujours été fait à l'approche de la mort. Sur les 35 cas où la glycosurie manquait, 15 fois l'analyse n'avait été faite que dans les quinze jours qui précéderent la mort ; 5 fois dans le mois ; 12 fois dans les trois mois ; une fois trois mois et demi avant la mort, c'est-à-dire que, sur ces 35 cas, 31 fois on ne l'avait recherchée que pendant une période *ante mortem* égale ou inférieure en durée à la période terminale non glycosurique de notre malade.

Pour les quatre autres cas, on avait pratiqué l'examen quatre mois (Bret), six mois (Tisné), neuf mois (Teissier), dix-sept mois (Koppeler) avant la mort. De ces quatre cas, un seul présente une période non glycosurique supérieure en durée à celle correspondante de Macaigne. Aussi, à notre avis, l'époque tardive à laquelle l'examen

de l'urine a été pratiqué, nous semble diminuer singulièrement la valeur de l'absence de la glycosurie, et nous serions plutôt tenté d'admettre que la glycosurie doit se rencontrer dans le cancer comme dans les autres affections pancréatiques à condition que l'on observe assez longtemps avant la mort. En d'autres termes, il y aurait pour nous, au début, une phase glycosurique, suivie d'une phase non glycosurique, celle-ci pouvant avoir une durée fort longue, jusqu'à onze mois. » Pour Mirallié, la glycosurie est donc un symptôme constant du cancer du pancréas, au moins pour la première période de son évolution. Les cas contraires s'expliqueraient par ce fait que l'on a été appelé trop tard à examiner l'urine alors que le malade avait déjà franchi sa période glycosurique, et en est arrivé à la période non glycosurique.

Certains faits récents publiés semblent confirmer cette manière de voir. Courmont et Bret ont publié une observation que l'on trouvera plus loin et qui confirme tout à fait la conception de Mirallié. Il résulte en outre de cette observation que la disposition de la glycosurie ne se fait pas d'un coup, brusquement, mais peu à peu. La quantité de sucre éliminé devient de plus en plus petite ; un jour elle disparaît, mais peut disparaître en très faible quantité à un examen subséquent pour disparaître enfin définitivement. Il y a là une période d'oscillations intermédiaires aux deux phases de Mirallié.

Depuis cette observation, de Courmont et Bret, les faits de cancer du pancréas publiés sont peu nombreux. Plusieurs ont présenté du sucre dans les urines, les autres

n'ont été observés que pendant les derniers mois de la maladie, et par suite sont passibles de l'argumentation de Mirallié.

Cette conception, enfin a l'avantage de faire rentrer la clinique du cancer du pancréas dans les grandes lignes symptomatiques des autres affections pancréatiques. La destruction du pancréas entraîne la glycosurie quelle que soit la cause de cette destruction, c'est là un fait, nous l'avons vu aujourd'hui admis par Bard et Pic, qui ont publié des observations que l'on trouvera plus loin et qui confirment tout à fait la théorie de Mirallié.

Enfin Mirallié constate que sur les 35 cas où la glycosurie manque ; 25 fois l'analyse n'a été faite que dans les 25 jours qui précèdent la mort, 5 fois dans le mois, 12 fois dans les 3 mois, une fois 3 mois et demi avant la mort ; c'est-à-dire que sur ces 35 cas, 31 fois, on ne l'avait recherché que pendant une période *ante mortem* cycle ou inférieure en durée à la période terminale non glycosurique, de notre malade.

Si nous ajoutons au 35 cas de Mirallié nos 7 cas où la glycosurie fait aussi défaut, nous constatons que 4 fois la mort a eu lieu dans le mois : 1 fois dans les 3 mois.

Il nous reste maintenant à expliquer la pathogénie de la glycosurie dans le cancer du pancréas et sa disparition à la période terminale de la maladie.

PATHOGÉNIE

La pathogénie du diabète pancréatique est en général assez confuse, nous exposerons successivement les résultats expérimentaux et cliniques de la question.

C'est ce qui ressort nettement de la thèse récente de Carnot.

Les lésions du pancréas trouvées à l'autopsie des sujets diabétiques sont très variées. Elle sont été étudiées au double point de vue macroscopique et microscopique par MM. Lancereaux, Lapierre, Pilliet, Giorgi, Lemoine et Lannois etc... ! Tantôt les lésions sont manifestes ; atrophie, calcul, dégénérescence épithéliomateuse de la glande. Tantôt le pancréas paraît normal à l'œil nu, et le microscope peut seul révéler ses altérations. La lésion habituelle est l'atrophie de la glande, atrophie primitive en apparence, ou nettement secondaire.

L'atrophie est tantôt générale, tantôt partielle, quand l'atrophie est secondaire, elle est habituellement consécutive à la lithiase pancréatique.

L'examen histologique du pancréas, dans le cas de diabète pancréatique a permis de constater des lésions de

sclérose avancée : « une véritable pancréatite interstitielle diffuse ».

Ce qui frappe dans les lésions du pancréas, ce sont le peu de lésions des canaux excréteurs et l'existence d'une sclérose avancée des espaces interacineux et intercellulaires.

Quels rapports existent actuellement entre le diabète et les affections du pancréas ? La question est vieille, puisque Coxley, Chopart, Bright, Rokitansky signalaient déjà ce rapport. Cl. Bernard cite également deux cas de diabète avec altération du pancréas, sans se croire en droit de généraliser.

Bouchardat est plus affirmatif. Puis ce sont les travaux de Poppin, Recklinghausen, Griesinger, Frerichs, Harley, Leegen Klebs, Munck-Pink, Heidenhair, Contain, etc., etc. Lancereaux décrit une forme clinique, celle du diabète maigre, spéciale aux lésions pancréatiques. L'histoire clinique du diabète pancréatique a fait depuis Lancereaux, peu de progrès, et semble même s'être singulièrement compliquée, depuis les multiples travaux des physiologistes.

Ceux-ci depuis, les mémorables recherches de V. Mehring et Minkowsky, ont établi une succession de faits intéressants, mais bien souvent contradictoires. La théorie qui s'en dégage est, plus que jamais, confuse, touffue, souvent en désaccord avec les faits cliniques.

Nous résumerons en quelques lignes l'état actuel de la question. Un fait fondamental, admis par tous, est le suivant (Mehring et Minkovsky).

L'extirpation totale de pancréas détermine toujours la

glycosurie. La glande agit donc pour empêcher la glycosurie. Comment agit-elle ?

Deux théories sont en présence : la glande agit, par l'intermédiaire du foie régulateur des échanges sucrés ; ou bien elle agit directement sur la nutrition générale de tout l'organe même.

A. — *Théorie hépatique.* — La glande peut agir sur le foie :

a) Par acte réflexe nerveux (Thirolaix, Cavazzi) cette théorie paraît exacte (glycosurie légères à la suite d'irritations ou de sections glandulaires, se montrant fréquemment pendant quelques heures ou quelques jours, dans beaucoup de nos expériences.)

Cette action n'a rien de spécifique ; elle est banale, commune à beaucoup d'autres excitations nerveuses (section du sciatique, irritation de la moëlle, glycosurie liée au goître exophthalmique etc). Cette glycosurie légère, transitoire, n'a jamais les caractères de la glycosurie diabétique intense et persistante.

Dans nos expériences, cette glycosurie cesse complètement après quelques jours, et ce n'est qu'au bout d'un certain temps qui commence (lorsqu'elle apparaît) la véritable glycosurie diabétique.

Nous devons donc mettre à part ces faits exacts mais d'un autre ordre qui déjà compliquaient la question. (1)

Une preuve péremptoire que ce mécanisme accessoire ne suffit pas à l'explication du phénomène est donnée par

1. Ce résumé a été emprunté à la th. de Carnot *Pancréatites*, p. 98.

l'expérience fondamentale de la greffe de Mehring et Minkowski.

Une partie de glande greffée sous la peau, puis sectionnée, n'ayant plus aucune connexion nerveuse ni canaliculaire avec l'ancienne glande empêche le diabète après extirpation du reste de la glande.

b). — La glande agit par sa sécrétion interne sur le centre glycosoformateur bulbo-médullaire; Chauveau et Kauffmann ont, en effet, montré que l'intégrité des centres bulbo-médullaires, régulateurs de l'activité hépatique est nécessaire pour observer les effets de dépancréatisation.

Cette condition est suffisante : elle n'est pas nécessaire. Car ces mêmes auteurs ont démontré que l'énervation complète du foie n'empêche en rien le diabète pancréatique.

On doit donc invoquer aussi une action directe de corrélation entre les deux glandes.

L'idée que l'on peut se faire de cette action directe est encore tout hypothétique.

Minkowski a montré que le foie d'animaux privés de pancréas ne contient plus de glycogène.

Nous connaissons d'autre part un certain nombre d'agents qui favorisent la transformation et la fixation du glycogène (bicarbonate de soude, antipyrine, boldo, glycérine, extrait hépatique etc.). Montuori a fait deux expériences intéressantes qui devront être répétées : sur un chien dépancréaté, l'injection d'extrait de pancréas dans la veine-porte diminue la quantité de sucre excrété. Sur un autre chien, la ligature des veines pancréatiques ayant augmenté le sucre du sang, l'injection forte

d'extrait pancréatique fait baisser le taux de sucre. Il semble que cette explication contienne une part de vérité. Mais nous connaissons à nouveau bien mal, depuis les recherches de Scegen, de Pavy, les relations du sucre et du glycogène, et la transformation de l'un en l'autre est pleine d'obscurités.

Notons aussi que, bien souvent, une accumulation considérable de glycogène existe chez les diabétiques, dans le foie, le rein, les muscles etc...

B. — *Théorie générale.* — La sécrétion du pancréas agirait non plus sur le foie, mais sur l'ensemble de la nutrition.

Cette question est très difficile à trancher. Les auteurs ne peuvent même pas se mettre d'accord sur le problème, qui paraît si simple, de savoir, si l'on a hyperproduction ou hypodestruction de sucre.

Ces résultats sont-ils d'accord avec les faits cliniques ? Dans les cas de diabète observe-t-on une disparition complète de la glande ? Non, il ne s'agit plus alors de la persistance du 1/10 de glande, mais d'une proportion beaucoup plus forte (plus des deux tiers parfois).

On observe la glycosurie dans un certain nombre de cas de cancer de la tête.

Plus de la moitié de la glande est le plus souvent intacte.

Dans les scléroses, un grand nombre d'éléments histologiques paraissent conservés et l'on a pourtant du diabète.

Inversement des cas très accentués de destruction glandulaire ne s'accompagnent pas de diabète. Au cours de pancréatites hémorrhagiques, la presque totalité de la

glande a disparu sans que l'on observe de glycosurie.

Il en est de même dans les pancréatites suppurées nos expériences reproduisent très nettement des cas analogues.

Donc à côté du diabète pancréatique pur, celui des physiologistes extrêmement rare chez l'homme, à côté du diabète gras, arthritiques, le plus fréquent, attribuable le plus souvent au foie, nous avons toute une classe de transition. Les pancréas est malade, mais la quantité de glande intacte serait plus que suffisante, expérimentalement pour éviter la diabète. Elles seraient également suffisante si, par l'état de son foie, ou de sa nutrition générale, le diabétique n'était un prédisposé.

On voit combien la question est diffuse et difficile ; nous allons exposer comment les auteurs ont utilisé ces diverses théories pour l'explication de la glycosurie dans le cancer du pancréas.

I. — *Théorie de Courmont et Bret.*

Courmont et Bret, les premiers, ont émis l'hypothèse suivante : « La présence de symptômes diabétiques n'a rien qui doive nous surprendre, étant données les théories récentes sur le diabète pancréatique ; dans notre cas en particulier, le pancréas est complètement sclérosé, il en résulte de la polyurie, de la glycosurie etc ; tout cela est classique. Mais cette sclérose du pancréas était au maximum dans la seconde période ; pourquoi le diabète a-t

totalemeut disparu ? Pour le comprendre, il faut se reporter à quelques travaux physiologiques. Chauveau et Kaufmann paraissent avoir démontré que le pancréas possède une sécrétion interne dont le produit est destiné à influencer les cartes médullaires qui président à la formation du sucre dans le foie ; si le pancréas est détruit ou profondément altéré, l'absence de sa sécrétion interne permet au centre exciteateur de la production du sucre dans le foie d'agir rigoureusement et la glycosurie en est la conséquence.

La glycosurie d'origine pancréatique tiendrait donc à une hyperproduction du sucre dans le foie. Nous admettons ce mécanisme pour la première période, glycosurique, du cancer du pancréas.

Pour expliquer comment l'apparition de l'ictère fait cesser ces symptômes, rappelons les expériences de Dastre et Arthus sur « les relations entre la bile et le sucre du foie ; la glycogénie dans l'ictère ». Pour ces auteurs, le foie ictérique fabrique moins de glycogène et moins de sucre que le foie sain. Si on lie le cholédoque, la production du sucre diminue dans le foie. Or, le cancer de la tête du pancréas en comprimant le cholédoque, opère en réalité une véritable ligature ; l'ictère par rétention est considérable et définitif ; la cellule hépatique, imprégnée de bile, s'altère et malgré l'excitation médullaire ne produit plus de sucre en excès. Voici, en résumé, l'idée que nous nous faisons de la pathogénie des symptômes observés chez notre malade. Cancer et sclérose du pancréas entraînant d'abord un diabète pancréatique. Le cancer de la tête augmente et comprime le canal cho-

lédouque. Ictère progressif foncé, altérant rapidement la cellule hépatique ; d'où : disparition progressive des symptômes diabétiques, rapidité de la cachexie ; Mort.

Nous avons tenu à donner complètement cette théorie pour en bien faire comprendre l'importance. Cancer et sclérose du foie ont chacun un rôle à jouer et dans la destruction et la suppression fonctionnelle de la glande et dans la compression du cholédoque.

L'apparition et la disparition de la glycosurie relèvent d'une action indirecte exercée par l'intermédiaire du système nerveux et de l'ictère sur la cellule hépatique. Cette pathogénie peut s'appliquer à tous les cas de destruction pancréatique accompagnée de glycosurie ; l'ictère progressif plus spécialement en rapport avec le cancer de la tête du pancréas explique la disparition du sucre à la période terminale de la maladie. Cependant cette théorie est passible d'une objection. Il est assez fréquent (Mirallié) de voir l'ictère diminuer ou disparaître aux dernières semaines de la maladie. Pour expliquer la persistance de la disparition de la glycosurie, malgré la diminution de l'ictère, il nous semble logique d'admettre une destruction de la cellule hépatique qui devient incapable de faire et du sucre et de la bile. »

Cette théorie de MM. Courmont et Bret, se trouve appuyée par les expériences de Marcuse (1) Cet auteur a établi que l'enlèvement du pancréas chez les grenouilles entraîne la glycosurie au bout de 24 à 48 heures. L'extirpation

1. Marcuse, *Soc. physiol. Berlin*, 22 Juin, 1894.

Mercredi Médical, 18 Juil. 1894, p. 356.

simultanée du foie et du pancréas chez les grenouilles n'est au contraire jamais suivie de glycosurie, même après une durée de 1 à 8 jours. La présence du foie est donc absolument nécessaire pour la production du diabète après extirpation du pancréas. Le foie joue par conséquent le même rôle dans le diabète pancréatique, que dans le diabète par piqûre du quatrième ventricule, c'est-à-dire que dans les deux cas, la glycosurie fait défaut quand on extirpe le foie à l'animal. Ces expériences nous permettraient de comprendre la disposition au sucre à la période terminale de l'affection, alors que le foie est sclérosé et que ses cellules sont dégénérées,

Dans une communication récente (1), M. Kauffmann a démontré que le pancréas jouissait d'une action fénatrice sur le foie.

Cette action s'exerce non seulement par l'intermédiaire du système nerveux, mais aussi directement par l'intermédiaire du sang chargé du produit de la sécrétion interne du pancréas. Avec cette théorie on comprend parfaitement la glycosurie dans le cancer primitif du pancréas. Le cancer détruit une partie de la glande ; l'action fénatrice exercée sur le foie est ainsi diminuée, d'où la glycosurie. Mais alors comment expliquer la disposition de la glycosurie à la période terminale ? Où même, si on admet que la glycosurie n'est qu'une coïncidence clinique, comment expliquer qu'elle existe dans certains cas et pas dans d'autres ? Comment admettre qu'une même lésion, une dans sa nature et son évolution tantôt entraîne, tantôt n'entraîne pas la

1. Kauffmann, *Soc. Biol.*, 17 mars, 1894.

glycosurie ? Aussi pour expliquer la disposition terminale ou l'absence de glycosurie est on obligé de revenir aux expériences de Dastre et Arthus et par suite à la théorie de Courmont et Bret.

II. — *Théorie de Thirolaix*

Thirolaix (1) a soutenu une théorie éclectique, basée sur l'établissement de plusieurs variétés de glycosurie dans le cancer du pancréas : « Dans le cancer du pancréas, la glycosurie n'est que rarement pancréatique et semblable à celle du diabète maigre. Le plus souvent elle est extra-pancréatique, d'emprunt, et due à la lésion des nerfs péri-pancréatiques, avec retentissement sur le foie. La néoplasie, à sa période d'envahissement, par elle-même ou par les adénopathies, irrite les nerfs, d'où la glycosurie, puis les détruit : à ce moment le phénomène observé disparaît. On se rend compte de la marche si curieuse de cette glycosurie, marche qui avait frappé beaucoup d'auteurs avant nous. N'était-ce pas au moment où le pancréas était le mieux supprimé, en apparence, qu'on voyait la glycosurie disparaître ? Lorsque la glycosurie, dans l'épithéliome, est pancréatique, elle affecte le plus souvent l'allure de celle que l'on trouve dans la destruction lente expérimentale, c'est-à-dire qu'elle est peu prononcée, s'accuse avec l'alimentation amylacée, saine

1. Thirolaix. *Gaz. hebdomadaire de Médecine et Chirurgie*. 1895, 2 Mars. p. 100.

et disparaît pendant les périodes où le malade ne s'alimente plus. La rareté de la glycosurie au cours de l'épithéliome, d'apparence généralisé à toute la glande, s'explique enfin avec ce fait, qui montre l'expérimentation, qu'il suffit de quelques cellules déformées, enfouies dans une gangue scléreuse, pour assurer le parfait fonctionnement de la glycogénie ».

Cette argumentation de Thiroloix n'entraîne pas notre complète conviction. A la première forme connue par l'auteur, nous objecterons que d'ordinaire la glycosurie péri-pancréatique produite par l'irritation des filets nerveux est passagère et disparaît au bout de quelques jours ; au contraire la période glycosurique du cancer du pancréas peut persister des mois, (sept mois dans le cas de Macaigne). Mais comme le cancer se développe lentement, on conçoit que la période d'irritation persiste longtemps, même des mois. Aussi cette première partie de la conception de Thiroloix est-elle cependant admissible. Pour la seconde forme, nous ne saurions y souscrire. Nous avons relevé avec soin tous les cas que nous avons trouvés signalés de cancer primitif du pancréas avec glycosurie et jamais nous n'avons vu l'évolution clinique admise par Thiroloix. Toujours nous avons vu le sucre, dans les cas où il s'est montré, apparaître au premier examen de l'urine ; le plus souvent la recherche de la glycosurie n'était pas répétée ; si on la pratiquait de nouveau ou bien le sucre disparaissait plus ou moins longtemps avant la mort, ou seulement quelques jours avant la terminaison fatale. Jamais nous n'avons relevé d'observation où les premiers examens fussent négatifs

au point de vue de la glycosurie, et où des examens successifs l'aient montrée, à une période tardive de la maladie. C'est toujours le phénomène inverse que nous avons vu. Nous ne croyons donc pas à la variété dite pancréatique de Thiroloix :

III. — *Théorie de Bard et Pic.*

Nous avons vu précédemment que Bard et Pic reconnaissent dans la question, deux ordres de faits : 1° chez un diabétique vrai, vient se greffer un cancer du pancréas qui fait disparaître la glycosurie ; 2° la sclérose concomitante du cancer produit la glycosurie. Nous avons vu plus haut ce qu'il fallait penser de cette distinction. Quoi qu'il en soit, nous allons exposer la théorie de Bard et Pic.

1° La présence du cancer fait disparaître un diabète préexistant.

2° La glycosurie simple du cancer pancréatique relève de la sclérose concomitante.

Pour Bard et Pic le cancer exalte dans une certaine mesure certaines fonctions pancréatiques, et en particulier ses fonctions de glande à sécrétion interne. Par suite, le cancer en se développant exagère la production du ferment glycolytique et amène par suite, la diminution ou la disparition d'un diabète préexistant.

Restaient à expliquer les faits dans lesquels au cours

d'un cancer pancréatique, est survenue de la glycosurie sans symptômes de diabète.

Cette glycosurie relève alors de la sclérose concomitante du pancréas ; fonctions elle-même de l'infection ascendante.

C'est lorsque la cachexie est très avancée, et que la sclérose atteint son maximum, c'est alors que la glycosurie disparaîtrait ? Si la théorie de Bard et Pic était exacte, la glycosurie devrait augmenter avec l'évolution de la sclérose.

Cette conception de Bard et Pic, est passible, à notre avis, de grosses objections. D'abord la sclérose du pancréas n'entraîne pas toujours la glycosurie. Les expériences de Thiroloix sont très démonstratives à cet égard. Cet auteur a pu déterminer des scléroses totales de la glande pancréatique, soit par ligature du conduit excréteur, soit par injection de paraffine dans ce conduit sans déterminer jamais de glycosurie.

Les cas de glycosurie sans sclérose ne sont pas rares dans le cancer du pancréas. On pourrait en relever plusieurs exemples dans les différentes observations de cancer du pancréas.

A ces cas et aux expériences de Thiroloix qui démontrent l'existence de la glycosurie sans sclérose on peut joindre les expériences de P. Carnot, parues dans un travail récent sur les pancréatites.

Carnot avait déjà élaboré ce problème en 1894 avec M. Charrin.

Il a repris la question en l'élargissant. Les réactions diverses de la glande aux infections et aux intoxications,

les divers actes qui les accompagnent, tels sont les faits capitaux qu'il met en évidence. Sur douze expériences exécutées sur le pancréas où l'on constate de la glycosurie sans lésion de sclérose :

Dans quatre cas on constate de la glycosurie sans sclérose.

Dans sept cas les lésions de sclérose sont peu avancées.

Dans un cas seulement, la sclérose est complète; et encore les urines réduisent à peine la liqueur de Fehling. Stiller, cite un cas de cancer de la tête du pancréas, où on n'a pas constaté de sucre. Il s'agit d'un homme âgé de 53 ans, la maladie remonte à deux ou trois mois, la cachexie est très avancée, le malade meurt, et à l'autopsie on constate une tumeur ayant le volume d'une noix, à la coupe on remarque beaucoup de tissu conjonctif.

Dans les observations publiées par MM. Bard et Pic, dans leur premier mémoire de 1888, (obs. I, II, III, V, VI), il existe une sclérose du pancréas et cependant ces auteurs n'ont pas trouvé de sucre.

Sans vouloir rapporter ici toutes les observations que nous avons colligées, nous ferons remarquer que dans la plupart des cas de cancer pancréatique, il existe en même temps de la cirrhose, et dans la plupart des cas, on ne signale pas la glycosurie ce qui enlève singulièrement de la valeur à l'hypothèse de M. Bard. Enfin, si la glycosurie relève de la sclérose concomitante, comment expliquer la disposition de la glycosurie à la période terminale ?

D'ailleurs pourquoi refuser au cancer qui est l'expression la plus absolue de la déviation métatypique des cellules du pancréas la possibilité d'entraîner la glycosurie,

alors que l'on ne refuse pas ce rôle à la sclérose qui n'agit qu'indirectement et secondairement sur la cellule pancréatique ? Nous ne voyons pas pourquoi seul de toutes les affections pancréatiques, le cancer serait incapable d'entraîner la glycosurie. Nous admettrons plus volontiers qu'un cancer, pourvu qu'il soit suffisamment étendu, peut, comme toute lésion du pancréas, entraîner le diabète maigre. C'est là d'ailleurs une opinion soutenue par M. Charrin.

Que le carcimome soit aidé par la présence de la sclérose, rien de mieux, mais nous ne voyons aucune difficulté à admettre que par lui-même il puisse produire la glycosurie. A l'appui de cette opinion nous pouvons invoquer l'observation de Frerichs : Le malade rendait par jour 100 grammes de sucre environ, et cependant il n'est pas fait mention de sclérose du pancréas.

Avant de conclure, nous désirerions insister sur deux faits qui semblent avoir été jusqu'ici un peu négligés par les auteurs.

Dès leurs premières expériences von Meing et Minkonski, ont montré que chez les chiens ayant subi l'extirpation totale du pancréas la glycosurie apparaît. Mais si les chiens survivent longtemps, à la période terminale de leur vie le sucre disparaît de l'urine. Thirolaix dans certaines expériences signale aussi la disparition du sucre. Il y a là un phénomène expérimental qui nous semble digne d'intérêt. Hausemann (1) dans un travail récent

1. Hausemann. *Alli dell' XI Congr. Med. Roma 1894. T. II. Pathol. génér. et anat. pathol.* p. 147.

est revenu sur ce point : « Nous savons, de par l'expérimentation chez les animaux, que le diabète ne suit pas toujours immédiatement l'extirpation du pancréas, et de par l'examen clinique de l'homme que dans les derniers temps qui précèdent la mort la glycosurie diminue ».

La thèse de Lapierre contient un certain nombre de faits de ce genre que nous demandons la permission de relever.

L'observation I, due à Cawley, présente une altération calculeuse du pancréas ; l'extrémité droite du pancréas est très dure, comme squirrheuse. Au début de l'affection le sucre est abondant, au contraire à la fin « le sucre de l'urine diminue chaque jour et sur la fin deux livres d'urine donnèrent seulement une once et demie. Le malade de l'observation II (Lécorché), septembre 1857, est reconnu atteint de diabète « l'urine renfermait beaucoup de sucre » ; au début, juin 1858, l'urine renferme toujours d'assez forte proportion de sucre ; vers la fin de juin elle n'en contenait que de faibles traces. Le malade meurt le 28 août, soit au bout de deux mois, de tuberculose pulmonaire. Le pancréas était petit, comme atrophié.

Un travail récent publié par Lancereaux dans la *Médecine interne*, renferme un certain nombre de cas où l'on observe la diminution de sucre à la dernière période du diabète.

Dans la première observation il s'agit d'un sujet adolescent. A son entrée à l'hôpital il urina abondamment : 8 litres d'urine contenant 650 grammes de sucre par 24 heures.

Puis quelque temps avant la mort, la quantité des uri-

nes tombe à 2 litres, puis à 1 litre. Le sucre diminue rapidement, et plusieurs jours avant la mort disparaît complètement des urines.

Dans la 2^e observation, il s'agit encore d'un adolescent. Chez lui le sucre ne disparaît pas complètement, mais diminue rapidement. Le malade urine à son entrée environ 10 litres dans les 24 heures contenant 900 grammes de sucre. Six mois après dans les jours qui précèdent sa mort, il n'urina plus que trois litres qui renferment 150 grammes de sucre.

Dans l'observation III, il s'agit encore d'un adolescent chez qui l'urine et le sucre diminuent sensiblement en approchant de la fin. (Lancereaux *Médecine interne*, 15 mai 1898).

Thirolaix dans sa thèse si riche en documents donne l'observation : homme atteint de diabète pancréatique à début brusque. Vingt-neuf jours avant la mort la glycosurie disparaît définitivement ainsi que tous les autres symptômes diabétiques. La maladie avait duré en tout quatre ans et demi. L'autopsie révéla une atrophie simple avec oblitérations multiples de canaux excréteurs, ainsi qu'une hypertrophie avec sclérose des ganglions semi lunaires. Notons que dans ce cas il n'y eut jamais trace d'ictère. Ces observations sont intéressantes à plus d'un titre. Elles montrent que la disparition de la glycosurie à la période terminale de la maladie n'est pas un fait propre au cancer du pancréas ; cette disparition de la glycosurie semblerait donc pouvoir être liée à plusieurs lésions du pancréas, y compris l'extirpation. En outre l'observation de Thirolaix est en contradiction avec

la théorie de Courmont et Bret, puisqu'ici il n'y a jamais eu d'ictère. Nous savons d'ailleurs que la disparition du sucre à la période terminale du diabète a été souvent observée. Il semble donc y avoir là un fait d'ordre général dans la clinique des diabètes.

Nous avons vu aussi l'importance de l'alimentation sur la glycosurie. Alors que l'animal se nourrit, le sucre est abondant. Dès qu'il tombe dans le marasme, qu'il cesse de s'alimenter, la glycosurie disparaît. A la première période la glycosurie s'accompagne de la polyphagie du diabète maigre ; à la seconde période tout signe de diabète maigre disparaît.

Aussi croyons-nous que dans l'état actuel de la question, en présence de phénomènes aussi dissemblables, il vaut mieux expliquer la disparition de la glycosurie par une théorie électrique : Destruction des filets nerveux, comme le veut Thiroloix ; perte de fonctionnement des cellules hépatiques, comme l'on a assuré Courmont et Bret ; A ces actions nous joindrons la pauvreté de l'alimentation du malade et l'état de marasme auquel il est rendu.

CONCLUSIONS

I. — La glycosurie est un symptôme du cancer du pancréas.

II. — Elle ne se montre qu'à une première période, pour disparaître à la période terminale.

III. — La glycosurie relève du développement même du cancer.

IV. — Plus difficile à expliquer est sa disparition à la dernière période. Aucune théorie n'est encore satisfaisante. Plusieurs hypothèses peuvent être invoquées,

Vu par le président de la thèse,

HUTINEL.

Vu par le Doyen,

BROUARDEL

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris

GRÉARD

OBSERVATIONS

Observation 1

Frerichs. *Traité pratique des maladies du foie*. Traduction
Duménil et Pellagrot, 3^e édition p. 147 (résumée).

Guillaume V..., 50 ans.

Depuis un an : douleurs épigastriques passagères, sans trouble notable de la santé.

Décembre 1853. — Teinte ictérique des téguments ; douleurs plus vives dans la région du foie, irradiées vers l'épaule droite. Elles contiennent à plusieurs reprises des masses ayant l'aspect du goudron.

13 février 1854. — Peau jaune brun ; foie un peu augmenté de volume ; on sent le bord tranchant à peu près deux pouces au-dessous du rebord des fausses côtes ; à gauche ce bord est mince et donne la sensation d'une soupape ; en le suivant du côté droit, on arrive, à deux pouces et demi à droite de la ligne blanche sur une tumeur piriforme, lisse, élastique, qui se déplace dans les mouvements respiratoires, et présente de la sensibilité à la pression. Cette tumeur dépasse le bord inférieur du foie d'environ 7 centimètres à gauche ; à côté d'elle et un peu plus

haut, la main exploratrice arrive par une pression plus profonde sur une autre tumeur dure, inégale, qui ne se déplace nullement, mais dont on ne peut déterminer exactement la forme. Une selle qui venait d'être rendue était formée de matières semblables à du goudron, évidemment coloré par du sang.

Appétit conservé.

Urine brune, verdâtre ; elle est en quantité convenable et ne contient pas d'albumine.

Diagnostic. — Oblitération du canal cholédoque par un carcinome du pancréas (situation, fixité et forme de la tumeur) avec participation vraisemblable du pylore.

15 mars. — Teinte icterique de la peau s'affaiblit, sans que l'on trouve de bile dans les selles. Augmentation de l'excrétion urinaire qui s'est accrue du double, en même temps que ce liquide devenait plus clair. Un examen plus complet y démontra la présence d'une grande quantité de sucre ; la densité varie de 1.009 à 1.018. A partir de ce moment l'urine fut examinée avec soin et on obtint les renseignements suivants :

Du 26 au 31 mars. — La quantité d'urine varie entre 5.000 et 4.500 centimètres cubes.

Du 1^{er} au 3 avril. — Elle varie entre 3.800 et 2.800 centimètres cubes. La densité de cette urine pendant cette période oscille entre 1.019 et 1.009.5. La quantité de sucre pour 100 varie dans le même temps de 4 à 3.8 (appareil de Soleil). L'urine du matin est plus dense, elle contient en plus du pigment biliaire et beaucoup de mucus.

Le malade exige sa sortie le 2 avril et revient le 10.

L'état est notablement empiré. La figure était pâle, ses traits altérés ; des évacuations fréquentes de mucus, de sang et de flocons de matière fibrineuse, avec un ténésme pénible n'a-

vaient affaibli ; pouls mou à 64, extrémité froides, inappétence complète, propension à la somnolence, réponses lentes.

Du 7 au 8. — Il rendit 2.500 cc. d'urine, dont la plus dense pesait 1.003, la moins dense 1.005. Elle avait une réaction acide, contenait du pigment biliaire, mais pas trace de sucre.

La quantité rendue du 8 au 9 était de 2.000 cc. ; son poids spécifique variait de 1.003 à 1.008, et elle ne contenait également pas de sucre.

Mort le 9 avril à 1 h. matin.

Autopsie. — Teinte ictérique peu prononcée.

Foie. — Volume peu changé. Vésicule énormément distendue, contient environ 11 onces de bile trouble, d'un brun noir, dans laquelle on voit briller de petites paillettes de cholestérine. Distension des voies biliaires. Pas de trace de sucre dans le parenchyme hépatique.

La tête du pancréas est infiltré d'une substance fongueuse, grise, ramollie par places, et étroitement unie aux parois du duodénum. Dans l'intérieur de la masse cancéreuse on voit des cavités en forme de kystes dépendant du canal de Wirsung. Ce qui a été épargné du pancréas est atrophié. Le canal de Wirsung est considérablement distendu.

Observation II

Lancereaux-Thioloix. *In th. Thioloix.* Obs. IV, p. 144 (résumée).

M... Marie, 60 ans. Entrée le 11 septembre 1891.

En mai 1891, commence à ressentir une soif inextinguible.

Mais, contrairement à ce qu'on observe dans le diabète pan-

créatique, il est impossible à la malade de préciser le jour, la semaine où ont débuté les phénomènes : c'est petit à petit que cette envie de boire a augmenté jusqu'à devenir un tourment continu. L'exagération de la soif, la polyurie, la glycosurie et l'amaigrissement ont jusqu'à la mort constitué tout l'ensemble symptomatique.

L'appétit conservé restait normal, les forces persistaient. Dans les premiers jours de décembre, il fut encore possible à notre malade de faire de longues marches à pied.

Tuberculose pulmonaire bilatérale.

Urines : Densité 1030 à 1035, acides, jaune-paille.

Varient entre 3 et 5 litres et contiennent 280 à 350 grammes de sucre, 12 à 24 grammes d'urée.

Intégrité parfaite des fonctions intellectuelles.

Du 11 novembre au 26 décembre. — Appétit nul, soif modérée, pas d'amaigrissement.

26 décembre. — Syncope.

27 décembre. — Dans la soirée, après une journée tranquille, elle tombe tout à coup sans connaissance, urine sous elle, se débat et meurt sans avoir repris connaissance.

Autopsie. — Cancer de la tête au pancréas limité à la sphère pancréatique. Canal cholédoque est libre (absence d'ictère pendant toute l'évolution). Sclérose de tout le reste du parenchyme.

Histologie. — Cancer glandulaire, alvéolaire. Epaissement considérable des travées interacineuses dans tout le corps et la queue de l'organe : dégénérescence graisseuse des cellules de cette région,

Observation III

Macaigne. *In th. Thirolaix*. Obs. V. p. 147 (résumée).

Veuve T..., âgé, de 69 ans.

En 1885. Pneumonie. Depuis lors ne s'est jamais bien portée cauchemars, pituites, vomissements alimentaires dans la journée, sensation de pesanteur à l'épigastre. En même temps elle remarque que ses urines ont augmenté de quantité (elle se lève plusieurs fois la nuit) laissent chaque jour déposer sur les parois du vase un sédiment rouge ; elle perd l'appétit, maigrit. Elle a toujours soif, mais n'absorbe par jour que 3 à 4 litres de liquide.

En novembre 1888. — *Ictère*. — On constate alors et à plusieurs reprises une glycosurie notable (35 à 50 grammes de sucre par litre avec 5 à 6 litres d'urine), une tuméfaction du foie avec bosselure vers l'ombilic, un ictère chronique, M. Tapret porte alors le diagnostic d'épithélium probable de la tête du pancréas comprimant les voies biliaires.

En mai 1889. — Quitte l'hôpital. Pendant toute cette période constante de la glycosurie avec polyurie légère sans polyphagie. Etat général assez bon.

16 décembre 1889. — Rentre à l'hôpital. Ictère de plus en plus accentué, perte d'appétit, faiblesse augmente.

Ictère foncé. — Faiblesse et douleurs dans les membres inférieurs. Appétit presque nul. Dégoût pour la viande, pas de vomissements.

Foie augmenté de volume. Dépasse de 3 à 4 travers de doigt

le rebord des fausses côtes. Bord tranchant facile à sentir sans la moindre bosselure.

Rate augmentée de volume.

L'urine ne renferme plus de sucre ; pas d'albumine, pigments biliaires.

Hypertrophie des ganglions de l'aîne. Pas de ganglions sus-claviculaires appréciables.

Après plusieurs accès fébriles le malade succombe le 21 novembre. Pendant la durée de ce second séjour de la malade, l'urine plusieurs fois examinée n'a jamais contenu de sucre.

L'évolution de la maladie, suivie à l'hôpital, put se décomposer en deux phases : l'une glycosurique qui dure sept mois au moins, l'autre cachectique non glycosurique qui persiste pendant onze mois.

Autopsie. — Cancer de la tête du pancréas, du volume d'une tête de fœtus à terme, ayant détruit la moitié environ de la glande dont le reste paraît absolument sain. A l'œil nu la transition de la partie saine à la partie malade paraît nette.

Remarque. — Nous avons vu quelle importance Mirallié donnait à cette observation pour la durée de la période non glycosurique. Un seul fait, celui de Kappeler, aurait eu une durée plus longue encore, puisque le malade suivi pendant 17 mois n'a jamais présenté de sucre. Nous ferons remarquer que dans cette observation Macaigne les deux périodes glycosurique et non glycosurique observées à l'hôpital, ont été séparées par une période intermédiaire de 7 mois environ (de mai 1889 au 16 décembre 1889). C'est pendant ce temps que la glycosurie a disparu, on ne sait à quelle époque. On a vu plus haut comment Macaigne, dont nous avons rapporté les paroles textuelles, apprécie cette période intercalaire, pour la durée

relative des deux périodes. Mais on serait tout aussi autorisé à dire que la période glycosurique a duré *au minimum* onze mois. Cette remarque enlève par suite de la valeur à l'observation de Kappeler. Le seul fait que l'on puisse affirmer, c'est que 18 mois avant la mort la glycosurie existait, onze mois avant la mort elle avait disparu. Mais il est impossible de préciser la date exacte de sa disparition.

Observation IV (inédite).

Mirallié (1).

G..., Jean, 44 ans, vernisseur, entre le 6 janvier 1892, salle Trousseau n° 19, hôpital Cochin, dans le service de M. le Dr Gouraud.

Pas d'antécédents héréditaires dignes d'être notés.

Aucun antécédent personnel. Le malade affirme n'avoir jamais fait de maladie. Cependant pendant sa jeunesse il a souffert de ganglions scrofuleux du cou dont on relève les cicatrices. Pas de syphilis. Pas de stigmate d'alcoolisme. Cependant prend la goutte chaque matin et deux à trois litres de vin par jour.

Au mois d'octobre 1891, les camarades du malade s'aperçurent que G..., devenait jaune. Quelques jours avant, G..., avait souffert d'accès d'oppression pour lesquels il prit un purgatif.

1. C'est cette observation qui fut le point de départ du travail de Mirallié (*Gaz. des Hôp.*, 1893).

Mais quand l'ictère apparut il ne ressentit aucun malaise, aucun trouble digestif, pas de vomissement, pas de diarrhée ni de constipation, pas de céphalalgie, ni douleur, ni pesanteur à l'hypochondre droit.

Etat actuel. — Le malade est un homme rigoureux, fortement musclé et dont les masses musculaires sont encore très bien conservées. La force musculaire est encore très considérable.

Ictère très foncé, vert presque bronzé, généralisé à tout le tégument, mais surtout accentué à la face où il présente une teinte presque olivâtre. Cette coloration cutanée d'abord peu accentuée est allée en augmentant peu à peu. Les selles sont blanches, mastic, complètement décolorées. Parfois elle contiennent un peu de sang.

L'appétit est remarquablement bien conservé. Le malade mange les quatre portions réglementaires, qui lui sont insuffisantes et demande en grâce un supplément. On se rend compte, en surveillant le malade, qu'il mange tous les aliments qu'on lui donne. Pas de diarrhée ni de constipation, pas de vomissements. Ne souffre pas de la soif; bien qu'il boive, dit-il, beaucoup.

Le foie est très hypertrophié. En haut il est peu surelevé et ne dépasse guère son niveau normal. En bas, son bord tranchant descend jusqu'au niveau d'une ligne horizontale passant par l'ombilic. Sa surface est lisse et unie; le bord inférieur est net et tranchant. La percussion et la pression sont un peu douloureuses. On ne sent nulle part ni saillie, ni nodosité.

Cœur: pas d'hypertrophie. Battements réguliers et bien marqués. Léger souffle à la pointe. Pouls ample, assez fort, 80 pulsations.

Rien aux poumons.

Urines : acides et sels biliaires, pas d'albumine. Sucre assez abondant.

Le 8 février. — Le malade se sentant amélioré quitte le service ; et revient de temps à autre à notre consultation. L'état général s'affaiblit, l'appétit diminue, les forces baissent, mais surtout le malade accuse de violentes douleurs abdominales qui lui font réclamer son admission (22 avril).

L'ictère est toujours très prononcé. Les conjonctives sont d'un jaune verdâtre. A la face la teinte est toujours beaucoup plus foncée et se rapproche de celle d'un Addisonien. Sur le reste du corps elle est beaucoup plus claire.

Le malade a maigri d'une façon notable, il a perdu 12 livres depuis le mois de février.

Le foie est toujours volumineux. En haut il atteint la cinquième côte. En bas il déborde les fausses côtes d'environ trois travers de doigt. A ce niveau on sent une surface lisse, unie, dure et résistante, sans aucune bosselure, ni inégalité. Au niveau du bord inférieur du foie, le long du bord externe du grand droit, à quatre travers de doigt au-dessus de l'arcade crurale droite on sent une tumeur allongée, piriforme, représentant nettement la vésicule biliaire. Par suite de l'amaigrissement du malade, il est facile d'en saisir le fond dans la main. Elle est remplie de liquide, mais malgré des examens répétés elle ne semble pas contenir de calcul. En haut cette tumeur se perd sous le bord inférieur du foie. La rate est hypertrophiée.

Les urines sont verdâtres, très foncées. Elles contiennent 34 gr. 80 de sucre par litre et atteignent 4 litres 1/2 à 2 litres par jour.

Au creux sus-claviculaire droit, on sent un petit ganglion peu

volumineux, mais dur, profondément caché derrière la clavicule et surtout sensible quand on fait tousser le malade.

L'appétit est beaucoup moindre que lors du premier passage du malade à l'hôpital.

Le malade accuse des douleurs à la partie supérieure de l'abdomen, mais diffuses, non localisées.

3 mai. — On fait manger au malade 50 grammes de beurre.

4 mai. — Les selles sont complètement décolorées, mastic. Elles sont recouvertes d'une couche grasseuse, bien nette à reflets irisés.

14 mai. — Les douleurs sont devenues des plus violentes. Tout l'abdomen est douleur, plus dans sa partie supérieure, mais sans maximum localisé. Cette douleur est continue, avec paroxysme. Elle est d'une acuité extrême au point d'enlever tout repos au malade et d'empêcher toute alimentation. Le chloral ne donne aucun résultat. Injections de morphine.

Analyse des urines. — Quantité de sucre par litre 29 gr. 30. Quantité d'urine 2 litres, soit 58 gr. 60 de sucre en 24 heures.

16 mai. — Les douleurs qui avaient disparu hier, sont revenues très intenses dans la nuit du 15 au 16.

A droite et en arrière du thorax, le long de la colonne vertébrale, on trouve une matité absolue en rapport probable avec une lésion du médiastin. Rien du côté du poumon ni de la plèvre de ce côté.

25 mai. — Toujours mêmes douleurs, qui ne sont plus calmées par la morphine. L'ictère est toujours très accentué, l'appétit est nul. Le foie diminue de volume.

6 juin. — Même état. Amaigrissement s'accuse rapidement.

13 juin. — On donne au malade de la fagou c'est-à-dire du pancréas de foie.

17 juin. — Les douleurs sont moins violentes. L'ictère semble moins foncé.

20 juin. — Les douleurs persistent bien que moins violentes.

L'ictère est notablement moins foncé. La tension du foie a diminué, la vésicule biliaire est moins ferme sous le doigt.

Urines : densité 1010. Urée 4 grammes, pas trace de sucre, ni d'albumine. Bilirubine.

28 juin. — Suspension de la fagou qui n'a donné aucun résultat. Toujours plus de sucre dans les urines.

15 juillet. — Etat général beaucoup plus grave. Amaigrissement considérable, émaciation extrême. OEdème des membres inférieurs. Douleurs intolérables : 5 piqûres de morphine par jour.

Ventre ballonné et dur.

28 juillet. — Cachexie s'anime de plus en plus. L'appétit est nul ; pas de vomissements. Les douleurs sont extrêmement violentes. Le malade peut à peine quitter son lit et s'avance le corps plié en deux.

8 août. — Marasme, signes de pleurésie sèche à gauche.

Pas de tuberculose des sommets.

15 août. — Mort par cachexie.

Autopsie, 18 août.

A l'ouverture de l'abdomen, écoulement d'un liquide ascétique abondant, coloré par la bile. Le foie déborde de deux travers de doigt environ le rebord des fausses côtes. Au-dessous du rebord du foie, à droite de la ligne médiane, la vésicule biliaire forme une poche du volume d'une grosse aubergine.

En soulevant le foie, on constate que l'estomac est rétracté mais indépendant de la tumeur. L'épiploon est indemne ; l'intestin grêle est rétracté, mais libre.

Après ablation du foie, on constate au niveau de la tête du pancréas la présence d'une masse dure, bosselée, de la grosseur d'une mandarine. Elle est embrassée par la courbure duodénale. Irrégulière, elle présente en haut un petit enfoncement. Très dure, elle crie sous le scalpel. La consistance est irrégulière. Par le grattage, on recueille une certaine quantité de suc laiteux.

Le canal de Wirsung est très dilaté. La queue du pancréas a subi la transformation fibreuse.

Le duodénum est rempli de mucus incolore. Les villosités sont conservées. Pas de déformation marquée. L'ampoule de Vater laisse sourdre à la pression du mucus. La cavité du canal cholédoque est oblitérée à environ un centimètre de l'ampoule de Vater. A ce niveau, le canal est étranglé par la tête du pancréas. Au-dessus les voies biliaires sont perméables.

Foie. — Présente à la surface un grand nombre de petits noyaux, du volume d'une lentille, jaunâtres. A la section, on trouve une dilatation des voies biliaires, surtout marquée dans le lobe gauche.

Vésicule. — Volume d'une grosse aubergine. Contient un liquide incolore, filant.

Capsules surrénales. — Normales.

L'examen microscopique dénote nettement l'existence d'un cancer glandulaire.

Les cellules cancéreuses sont arrondies pour la plupart, globuleuses. Leur protoplasma est granuleux, et leurs bords assez nettement limités. Elles prennent mal les colorants et se teintent en brun clair par le picrocarmin. Le noyau est mal marqué et difficile à apercevoir. Ces cellules sont réunies en amas entourées d'un stroma conjonctif limitant des alvéoles.

Le tissu conjonctif présente deux sortes de lésions :

1° En examinant les coupes, on est frappé immédiatement par l'existence d'amas embryonnaires conjonctifs formés de cellules jeunes extrêmement abondantes. Ces cellules sont très pauvres en protoplasma et constituées presque exclusivement par le noyau, qui prend énergiquement l'hémotoxyline. Au centre de l'anus, les cellules sont très nombreuses et fortement tassées les unes contre les autres.

A la périphérie, les cellules sont plus clairsemées ; elles sont aussi plus volumineuses avec tendance très accentuée à l'évolution fibreuse. Ces amas embryonnaires sont disséminés autour des alvéoles cancéreux, mais semblent suivre la disposition des vaisseaux.

2° En outre, de ces amas embryonnaires il existe un stroma conjonctif adulte très développé qui constitue les parois des alvéoles cancéreux et s'étend irrégulièrement sur toutes les coupes.

En somme, il existe dans le pancréas un cancer alvéolaire glandulaire avec sclérose très accentuée embryonnaire et adulte.

Le foie présente plusieurs ordres de lésions. Les espaces portes présentent une sclérose très nette, adulte, qui émet des prolongements entre les lobules. Ces bandes de scléroses sont riches en néo-canalicules biliaires. Certains lobules hépatiques sont encore parfaitement reconnaissables ; d'autres, au contraire, sont absolument disloqués. Les travées cellulaires sont dissociées, séparées les unes des autres. Les cellules qui les constituent sont les unes normales, la plupart déformées, et en dégénérescence granulo-graisseuse. Dans les espaces intertrabéculaires on note des foyers d'apoplexie biliaire. Enfin, il

existe de petits noyaux cancéreux formés de grosses cellules atypiques, volumineuses, mal colorées en brun par le carmin.

Observation V (résumée).

Courmont et Bret. *Province Médicale*, 1894, p. 302.

T..., 64 ans, manœuvre, entré le 16 juin 1892.

Antécédents héréditaires. — Nuls.

Antécédents personnels. — Ni rhumatisme, ni syphilis, ni alcoolisme.

Excellente santé habituelle.

Début de l'affection : Commencement d'avril 1892. — Il reçut à cette époque, une pièce de bois sur le côté du tronc et eut probablement une fracture des côlés. Pendant 8 jours vives douleurs dans la région stomacale. Depuis lors affaiblissement graduel, amaigrissement, perte de l'appétit.

Polyurie survenue progressivement. Se lève une dizaine de fois la nuit. Urines très claires. Soif ardente. Bouche sèche. Boit plusieurs litres de liquide par jour. Insomnie depuis quelques jours.

Appétit à peu près aboli. Teint pâle, amaigrissement considérable, peau sèche, couverte de squames.

Urines claires, abondantes (2 à 3 litres). D. 1026.

Urée : 7 gr. 90 par litre. Sucre : 26 grammes par litre.

Pas d'albumine.

Examen. — Foie légèrement hypertrophié. Estomac un peu

dilaté, rien dans l'abdomen. Pas d'hyperthermie. On ne trouve en somme que des signes de diabète sucré.

20 juin. — Ictère aux conjonctives.

22 juin. — Ictère augmente.

Urines : Q. 3 l. 400. D. 1012. Couleur jaune orangée. Urée : 4 grammes par litre. Sucre : 26 grammes par litre.

Réaction de Gmelin. Pas d'albumine.

24 juin. — L'ictère a rapidement gagné les téguments. Selles gris-perle. Petite tumeur à deux travers de doigt au-dessous des fausses côtes à gauche de la ligne blanche.

30 juin. — Ictère s'est foncé. Réaction de Gmelin : énorme quantité de bilirubine. Selles décolorées. Symptômes diabétiques à peu près disparus ; il subsiste seulement un peu de glycosurie.

Juillet. — Ictère augmente. L'analyse des urines faite journellement ne dénote plus les mêmes caractères qu'au mois de juin. Quelques traces de sucre seulement. Quantité normale. Beaucoup de bilirubine.

22 juillet. — Cachexie rapide. Ictère très foncé, dégoût pour la viande. Tumeur épigastrique nette. Vésicule biliaire énorme. Polyurie et glycosurie ont complètement disparu. Diagnostic : Cancer de la tête du pancréas.

28 juillet. — Cachexie progressive.

2 août. — Urines : Q. 250 grammes. D. 1015. Urée : 14 grammes par litre.

Sucre : on retrouve pour la dernière fois 12 grammes de sucre par litre.

4 août. — Pas de glycosurie.

14 août. — Peau vert olive. Délire. Mort.

Autopsie. — 16 août.

Estomac dilaté, pas de cancer.

Foie : 2 kilog. 700, noyaux secondaires.

Vésicule biliaire extrêmement dilaté. Canal cholédoque simplement comprimé par la tumeur de la tête du pancréas, mais nullement cancéreux ; cathétérisme possible.

Duodénum adhérent à la tumeur, muqueuse saine.

Rein : Noyau cancéreux dans le rein gauche.

Pancréas : Tumeur grosse comme une orange limitée à la tête. Histologie : Tête. Sclérose diffuse très marquée. Cancer : Eléments néoplasiques déposés sous forme d'amas plus ou moins volumineux, ou de trainées allongées. Cellules volumineuses. Sclérose très prononcée de la queue du pancréas.

Observation VI (résumée)

Bright. *Transact. of London T.* XVIII p. 3 1833 (*th.* Lapierre Obs. XIII).

James B..., 49 ans.

Mars 1827. — Soif et appétit immodérés. Mictions fréquentes, urines pâles, émaciation.

Septembre. — Ictère apparaît sans être précédé d'aucune sensation douloureuse.

Décembre. — Même soif et même appétit. Ictère très prononcé.

Urines quantité neuf pintes par jour très colorée, tachant le linge. Elle est très sucrée ; densité 1.039.

Foie difficile à percevoir.

24 décembre. — Urine moins colorée, a complètement perdu son goût sucré. Le malade put être considérée comme n'ayant plus de symptômes diabétiques ou tout au moins de sucre. Ictère jaune clair.

Foie déborde de trois travers de doigt les fausses côtes ; dur et résistant. Vésicule biliaire largement distendu.

28 décembre. — Stéarité abondante jusqu'au 31, où les selles perdent leur apparence graisseuse.

Mort le 26 février, deux mois environ après la constatation de la disparition du sucre.

Autopsie. — La tête du pancréas, réunie aux glandes voisines, forme une masse globulaire, dure, autour de laquelle tourne le duodénum et à laquelle cet intestin ainsi que le pylvre étaient solidement adhérents ; en deux endroits où le pancréas et le duodénum étaient agglutinés ensemble par la maladie, on trouve une ulcération à bords durs, squiriteux, intéressant toute l'épaisseur de l'intestin ; l'une d'elle a l'étendue d'un shilling, l'autre d'un penny. Le pancréas était dur, cartilagineux au toucher, d'une couleur jaune brillante.

Observation VII (Résumé).

Bard et Pic. *Revue générale de médecine*, 1897.

J... Baptiste, 32 ans.

Se plaint de douleurs à l'épigastre remontant à un mois ; d'amaigrissement, d'ictère.

Urines examinées à son entrée à l'hôpital, par conséquent un mois après le début des troubles, contiennent du sucre.

26 février. — Deux mois et demi après l'entrée du malade et par conséquent trois mois et demi après le début des troubles la liqueur de Fehling ne donne pas la réaction du glucose. On obtient cependant une réaction très nette quoique faible avec 25 cc. environ d'urine privée de pigement par la défécation plombique. Donc trace de glucose.

La glucose disparaît environ un mois et demi avant la mort.

Examen microscopique a été fait et permet de conclure à l'existence d'une cirrhose du pancréas.

Observation VIII (Résumé).

Bard et Pic. *Revue générale de médecine*, 1897.

A... Marie, 64 ans, veuve, ménagère.

Entre à l'hôpital environ 1 ou 2 mois après le début de la maladie.

6 avril. — Urines examinées à l'entrée contiennent des traces de sucre.

20 mai. — C'est-à-dire environ 2 ou 4 mois après le début des troubles et 1 mois avant la mort, les urines sont examinées, on ne trouve pas de sucre.

Examen microscopique a permis de constater, de la sclérose du pancréas et une atrophie des éléments glandulaires, une dilatation des tubes,

Observation IX (Résumé).

Fleiner *Berl. Klin. Woch.* 1894 .

Urine contiennent pendant un certain temps 82 grammes de sucre en 24 heures.

Examen histologique a été fait et l'on a constaté de la sclérose s'étendant à la totalité du pancréas.

BIBLIOGRAPHIE

MIRALLIÉ. — Gaz. des hôp., 1893, 19 août. Se reporter à ce travail pour toute la bibliographie antérieure.

LANCEREAUX. — Bull. Acad. Médecine, 1877-1878.

LAPIERRE. — Th. doct. Paris, 1889.

COURMONT et BRET. — Province méd. Lyon, 1894, VIII, 301-304.

DE DOMINICIS. — Atti d. t, 1 Cong. m. int. Roma, 391-406.

DRESCHFELD. — Acute diabete due to canu of the pancréas. Méd. chron, Manch. 1895, III, 14-17.

MINKOUSKI. — Auch. f. expeir. path. und pharm. Leipzig, 1892-93, p. 85-189.

HÉDON. — Arch. phys. normale et pathol. 1894-95, 269-82.

CHARRIN et CAMOT. — Soc. biol. 1894, 10 s. 1. 269-282.

MINKOUSKI. — Berlin Kl. W., 1890, p. 167, 69.

THIROLOIX. — Gaz. méd. Paris, 1894, p. 204.

KAUFMANN. — Soc. biol. 1894, 233-236.

— Soc. biol. 1894, 254-256.

— Arch. phys. et An. path. 1895, 209, 24.

MARCUS. — Arch. f. physiol., 1894.

FLEISSER. — Berliner klin. Woch., 1891, XXXI, p. 38.

CUPPARELLI. — Arch. ital. de biol. Turin, 1894, 398-400.

HAUSEMANN. — Atti dell' XI. Congres. Med. Internat. Roma, 1894, II. Path. gén. et anat. path., 143-148.

CUPPURELLI. — Atti dell' XI Congres. Med. Intern. Roma, 1894,
II, fis. 15-17.

DELAUNAY. — Poitou médical, 1894, VIII, 73-77.

HAUSEMANN. — Zeitschrift f. klin. Med. 1894, p. 191-224.

LÉPINE. — Comptes-rendus. Acad. sciences, 1895, 457-460.

MONCRORI. — Gazzetta degli osped. 1895, p. 55.

RAUSSMANN. — Comptes-rend. Acad. sciences, 1894, p. 656.

MERING (V.). — Arch. f. experim. path. 1889-90, p. 371-87.

LÉPINE. — Presse méd, sept.-oct. 1896.

SENDER. — Presse médicale, 1897.

DEGUY et PIALOT. — Soc. anat. 18 mars 1898.

WHITE. — Lancet, 26 déc. 1896.

STILLES. — Wiener medicin. Wochenschrift, 2 nov. 1895.

AURAY. — Soc. Anat. 93, p. 483.

BERNARD. — Soc. Anat. 94, p. 97.

BLIND. — Soc. Anat. 94 p.

BOGDON. — Soc. de Jassy, VIII 3.

CLAINE. — Soc. Anat. 94, p. 38.

COCK. — Rev. Med. 1896.

DIECKHOFF. —

GALIAGNI. — Gaz. degli Orped. 1894.

HUCHARD. — Bull. Méd. 6 janvier 1895.

LÉVI. — Soc. Anat. 94.

MAXSIN. — N. Y. Med. Journ. 21 septembre 1895.

MASSARY. — Soc. Anat. 94.

OLLIVIER. — Soc. Anat. 94.

PARIOT. — Province Méd. 1^{er} avril 1893.

PERDU. — th. Lyon 1893.

PRENGRUEBER. — Sem. Med. 92 p. 489.

POPPER. — Wien. med. W. 28 mars 1896.

RANGLARET. — Soc. Anat. 93 p. 470.

RANKIN. — Brit. med. Journ. 11 mai 1895.

RECLUS. — Sem. Méd. 20 Décembre 1893, p 569.

REYNIER. — Sem. Méd. 1892 p. 512.

STELLER. — Wien. Med. W. 2 novembre 1895.

THIÉNOT. — Soc. Anat. 1894.

LANCEREAUX. — Médecine interne, 1898.

DEGUY ET PIATOT. — Soc. anat. m. 18 mars 1898.

CARNOT. — Thèse Paris : Pancréatites 1898.

BARD ET PIC. — Revue de médecine 1897.

FLEINER. — Berl. Klin. Woch., 1894.

